Untersuchungen über Amyloidablagerungen in der Knochenmarksbiopsie des Beckenkammes sowie deren Bedeutung in der Diagnose der Amyloidose

Johann Grebmeier

Diss.
München
1964

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544313_0027

Aus der Abt. für Knochenmarksdiagnostik an der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität München (Direktor: Prof. Dr. E. Buchborn) und aus der Abt. für Hämatomorphologie im Institut für Hämatologie der Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung mbH, München (Vorstand: Prof. Dr. R. Burkhardt)

Untersuchungen über Amyloidablagerungen in der Knochenmarksbiopsie des Beckenkammes sowie deren Bedeutung in der Diagnose der Amyloidose

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Johann Grebmeier
aus München
1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. R. Burkhardt
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. E. Buchborn
Dekan :	Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	20.11.1984

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung	1
2.	Literaturübersicht über Klinik und Pathologie der Amyloidose	2
2.1	Systemische Amyloidosen	2
2.1.1.	Klassifizierung der Amyloidosen	2
2.1.1.1.	Reaktive systemische Amyloidosen (sekundäre Amyloidosen)	4
2.1.1.2.	Immunamyloidosen	9
2.1.1.3.	Heredofamiliäre systemische Amyloidosen	13
2.1.2.	Pathologie und Klinik der systemischen Amyloidosen	14
2.1.2.1.	Organverteilung	14
2.1.2.2.	Periretikuläre und perikollagene Verteilung	16
2.1.2.3.	Pathologische Veränderungen einzelner Organe, Auswirkungen auf die Organfunktion	17
2.1.2.4.	Vergleich der klinischen Symptomatik von Immunamyloidosen und sekundären Amyloidosen	23
2.1.2.5.	Verlauf und Prognose	28
2.2.	Nichtsystemische Amyloidablagerungen	30
3.	Physikalische und chemische Struktur der Amyloidsubstanz	32
4.	Diagnose der Amyloidose	34
4.1.	Methoden des histobioptischen Amyloidnachweises	34
4.1.1.	Kongorotfärbung	34
4.1.2.	Toluidinblau-Färbung	35
4.1.3.	Methylviolett-, Kristallviolett - Färbung	35
4.1.4.	Thioflavin T -, Thioflavin S - Färbung	35
4.1.5.	Färbung mit Phorwhite	36
4.1.6.	PAS - Reaktion	36
4.1.7.	Jodreaktion	36
4.1.8.	Immunperoxidase-Methode	36

Seite

4.2.	Vergleich der diagnostischen Bedeutung verschiedener Organbiopsien	37
5.	Amyloidablagerungen im Knochenmark	39
5.1.	Formen der Amyloidablagerungen im Knochenmark bei Autopsien	39
5.1.1.	Knochenmarksablagerungen im Rahmen einer allgemeinen Amyloidose	39
5.1.2.	Lokale Amyloidtumoren ohne Grundkrankheit	41
5.1.3.	Ablagerungen in Blastomen	41
5.2.	Nachweis von Amyloid in Knochenmarksbiopsien	42
5.3.	Veränderungen im Knochenmark bei Amyloidablagerungen	45
6.	Methoden	48
6.1.	Biopsiematerial	48
6.2.	Histologische Auswertung der Präparate	49
7.	Ergebnisse	51
7.1.	Beschreibung der Ablagerungen im Knochenmark	51
7.2.	Diagnosen, klinische Symptomatik bei den verschiedenen Strukturformen der Proteinablagerungen	52
7.2.1.	Diagnosen	52
7.2.2.	Symptomatik	55
7.3.	Einteilung in Krankheitsgruppen	58
7.4.	Alters- und Geschlechtsverteilung	60
7.5.	Laborparameter	62
7.5.1.	Blutsenkungsgeschwindigkeit	62
7.5.2.	Kreatininerhöhung	63
7.5.3.	Hämatologische Parameter	63
7.5.4.	Elektrophorese	64
7.5.5.	Paraproteine	67
7.6.	Überlebenszeit nach der Biopsie	67
7.7.	Proteinablagerungen im Knochenmark bei gesicherten Amyloidosen	68

Seite

7.7.1.	Häufigkeit von gesicherten Amyloidosen bei den einzelnen Strukturformen von Ablagerungen im Knochenmark	68
7.7.2.	Nachträgliche Bestätigung des Amyloidverdachts durch Organbiopsien	70
7.7.3.	Nachweiswahrscheinlichkeit von Amyloidablagerungen im Knochenmark bei gesicherten Amyloidosen	70
7.8.	Ergebnisse der histologischen Auswertung von Präparaten mit Ablagerungen der Strukturform 1	71
7.8.1.	Anteil der Gefäße mit Ablagerungen	71
7.8.2.	Verteilung der Proteinablagerungen der Strukturform 1 in der Gefäßwand	75
7.8.3.	Stärke der Ablagerungen der Strukturform 1 innerhalb der Gefäßwand	76
7.8.4.	Abhängigkeit der Zahl der Gefäße mit Ablagerungen der Strukturform 1 von der Krankheitsdauer	78
7.8.5.	Häufigkeit von Ablagerungen der Strukturform 1 bei verschiedenen Diagnosen innerhalb der Gruppe AA	78
7.8.6.	Beziehung zwischen Proteinurie und Ablagerungen der Strukturform 1	79
7.8.7.	Zusammenhang zwischen dem Ausmaß des Gefäßbefalls und den Ergebnissen der Serumelektrophorese	81
7.8.8.	Abhängigkeit der hämatologischen Parameter vom Ausmaß der Gefäßveränderungen	82
7.8.9.	Alters- und Geschlechtsabhängigkeit der Proteinablagerungen der Strukturform 1 in den Gefäßen	83
7.8.10.	Ablagerungen in arteriellen Kapillaren, Sinus, Interstitium, Periost und angrenzendem Muskel-, Fettgewebe	84
7.8.11.	Unspezifische Reaktionen des Knochenmarks bei Ablagerungen der Strukturform 1	86
7.8.12.	Anteil von Spongiosa und Fettgewebe an der Knochenmarksschnittfläche bei Ablagerungen der Strukturform 1	88
7.9.	Ergebnisse der histologischen Auswertung von Präparaten mit Proteinablagerungen der Strukturform 2 oder 3	89
7.9.1.	Anteil der Gefäße mit Ablagerungen	89
7.9.2.	Verteilung der Ablagerungen der Strukturform 2 oder 3 innerhalb der Gefäßwand	93

Seite

7.9.3.	Ablagerungen in arteriellen Kapillaren, Sinus, Interstitium, Periost oder angrenzendem Muskel- und Fettgewebe	94
7.9.4.	Stärke der Ablagerungen innerhalb der Gefäßwand	94
7.9.5.	Abhängigkeit zwischen Proteinurie und Ablagerungen der Strukturform 2 oder 3	95
7.9.6.	Zusammenhang zwischen Ablagerungen der Strukturform 2 oder 3 und den Ergebnissen der Serum-Elektrophorese	95
7.9.7.	Unspezifische Knochenmarksreaktionen bei Proteinablagerungen der Strukturform 2 oder 3	96
7.9.8.	Anteil von Spongiosa und Fettgewebe an der Schnittfläche bei Patienten mit Ablagerungen der Strukturform 2 oder 3	97
7.10.	Zusammenfassender Vergleich zwischen den verschiedenen Formen der beobachteten Proteinablagerungen	98
8.	Diskussion der Ergebnisse	99
8.1.	Einteilung der Ablagerungen in verschiedene Strukturformen	99
8.2.	Lokalisation und Stärke der Ablagerungen im Knochenmark	100
8.3.	Klinische Diagnosen	102
8.4.	Alters- und Geschlechtsverteilung	103
8.5.	Symptomatik	103
8.6.	Veränderung klinisch-chemischer Parameter	105
8.7.	Abhängigkeit verschiedener klinischer Parameter von der Stärke der Ablagerungen im Knochenmarksschnitt	106
8.8.	Prognose	108
8.9.	Unspezifische Knochenmarksreaktionen	108
8.10	Veränderungen im Anteil von Spongiosa und Fettgewebe	110
8.11	Bedeutung der verschiedenen Strukturformen für die Diagnose der Amyloidose	110
9.	Zusammenfassung	113
Literaturverzeichnis		117

1. Einleitung

Die Amyloidose ist eine Erkrankung, bei der es zur lokalen oder systemischen Ablagerung eines fibrillären Proteins kommt. Sie kann durch eine große Vielfalt von Ursachen über zum Teil noch unbekannte pathogenetische Mechanismen ausgelöst werden. Unabhängig von der Aminosäuresequenz, die von der Art der Grunderkrankung abhängt, besitzt dieses Protein immer die gleiche sogenannte "antiparallele β-Faltblattstruktur". Alle pathologischen und klinischen Folgen der Amyloidose sind durch die besonders hohe Widerstandsfähigkeit von Proteinen dieser Struktur gegen Lösung im physiologischen Milieu sowie gegen enzymatische Verdauung erklärbar, die zur Anreicherung dieser Substanz in verschiedenen Organen mit Verdrängung des Parenchyms führt.

Neben diesem biochemischen Aspekt erhält die Amyloidose eine praktische klinische Bedeutung durch die Tatsache, daß sie bei bestimmten Krankheiten wie chronischen Entzündungen und multiplem Myelom relativ häufig vorkommt und dabei, wenn sie nicht behandelt wird, die Prognose erheblich verschlechtern kann. Da die klinischen Symptome und biochemischen Parameter meist unspezifisch sind, hängt die Diagnose im Wesentlichen von der histologischen Sicherung durch Organbiopsien ab, wobei vor allem die Rektumbiopsie neben der Nierenbiopsie als Methode der Wahl gilt. Die Knochenmarksbiopsie spielt dagegen in der Literatur nur eine bescheidene Rolle, wenn auch vor allem in der neueren Literatur auf ihre Bedeutung in der zufälligen Diagnose einer Amyloidose hingewiesen wurde.

Aufgabe dieser Arbeit war es, in einem größeren Biopsiematerial die Häufigkeit und Lokalisation von Amyloidablagerungen im Knochenmark zu untersuchen und dabei vor allem die Auswirkungen auf das Knochenmark, die Beziehung der Knochenmarksveränderungen zu bestimmten klinischen und klinisch-chemischen Parametern sowie die Bedeutung der Knochenmarksbiopsie in der Diagnose der Amyloidose darzustellen.

2. Literaturübersicht über Klinik und Pathologie der Amyloidose

Dem Abschnitt über die Amyloidose des Knochenmarks werden im Folgenden einige Kapitel vorangestellt, in denen eine Zusammenfassung über die verschiedenen klinischen und pathologischen Erscheinungsformen dieser Erkrankung gegeben werden soll.
Um einen Vergleich der eigenen Ergebnisse über die klinische Symptomatik bei Patienten mit Ablagerungen im Knochenmark mit Ergebnissen aus der Literatur zu ermöglichen, wurde besonderer Wert auf die Gegenüberstellung der Ergebnisse verschiedener Studien gelegt.

2.1. Systemische Amyloidosen

2.1.1. Klassifizierung der Amyloidosen

Amyloidablagerungen können sowohl lokalisiert, d.h. auf wenige charakteristische Organe beschränkt, auftreten als auch generalisiert in nahezu allen Organen. Da die generalisierten Amyloidosen von den klinischen Auswirkungen her die weitaus größere Bedeutung besitzen, soll im Folgenden vor allem auf sie eingegangen werden.
Die generalisierte Amyloidose ist ein Prozess, der durch eine Vielzahl ganz unterschiedlicher Erkrankungen ausgelöst werden kann. Nach den Krankheitsursachen sowie auf Grund von Erkenntnissen über die verschiedene chemische Zusammensetzung der Amyloidfibrillen, die vor allem in den letzten 10 Jahren gewonnen wurden, kann man folgende Klassifizierung treffen (106):

I reaktive (sekundäre) systemische Amyloidosen
II Amyloidosen, die durch die Produktion von monoklonalen Immunglobulinen verursacht werden ("immunocyte dyscrasias" nach Glenner (106))
III heredofamiliäre systemische Amyloidosen

In früheren Klassifizierungen wurde unterschieden zwischen sekundären Amyloidosen bei Existenz einer Grundkrankheit (z.B. chronisch entzündlichen Erkrankungen), primären Amyloidosen bei Fehlen einer Grundkrankheit und Amyloidosen bei multiplem Myelom (200, 33, 148, 32).

Amyloidosen der Gruppe I werden auch als Typ A - Amyloidosen, klassische oder typische Amyloidosen bezeichnet, Amyloidosen der Gruppe II als Typ B - Amyloidosen, Immunamyloidosen oder atypische Amyloidosen (67).

In Tabelle(2.1) ist für verschiedene Veröffentlichungen die Häufigkeit der einzelnen Arten der Amyloidose angegeben. Die Bedeutung einzelner Krankheitsursachen wird im Folgenden genauer dargestellt.

Tabelle 2.1: Häufigkeit der einzelnen Typen der Amyloidose in verschiedenen Veröffentlichungen (Angabe in Absolutwerten). In der letzten Spalte ist die prozentuale Häufigkeit angegeben, bezogen auf die Gesamtzahl der Patienten mit systemischen Amyloidosen (1160 Fälle)

Literaturhinweis	147	148	33	17	30	32	134	102	ges.	%
Zahl der Patienten	183	236	73	417	200	42	79	68	1298	
systemische Amyloidosen	111	214	73	380	193	42	79	68	1160	100
- primär	56	132	20	38	11	9	27	14	307	26
- myelom-assoziiert	25	61		32	5	10		2	135	12
- sekundär	30	19	53	252	108	22	52	21	557	48
- hereditär		2		26**	36*	1*		31*	96	8
- nicht spezifiziert				32	33				65	6

** 7 hereditäre Amyloidosen mit Polyneuropathie aus Portugal
19 Patienten mit familiärem Mittelmeerfieber aus Israel

* familiäres Mittelmeerfieber

2.1.1.1. Reaktive systemische Amyloidosen (sekundäre Amyloidosen)

Dabei handelt es sich um Amyloidosen, die durch akut rekurrierende oder chronisch eitrige oder granulomatöse Infektionen, durch chronische Entzündungen nicht infektiöser Art, durch Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome oder durch Neoplasien epithelialer oder mesenchymaler Abstammung hervorgerufen werden.
In Tabelle (2.2) ist die Häufigkeit verschiedener Grundkrankheiten nach Literaturangaben zusammengestellt. Auf deren Bedeutung soll im Folgenden näher eingegangen werden.

a) Amyloidose bei chronisch eitrigen Entzündungen:
Wie die Tabelle (2.2) zeigt, gehören chronisch eitrige Entzündungen, insbesondere Bronchiektasen und Pyelonephritiden, zu den häufigsten Ursachen. Nach Briggs (33) und Brownstein et al (36) spielen Rückenmarksschäden dafür eine wichtige Rolle (verursacht z.B. durch Rückenmarkstraumen, Tumoren oder multiple Sklerose). Die sekundäre Amyloidose war in 45 % bzw. 18 % ihrer Fälle auf Dekubitusgeschwüre, chronische Osteomyelitiden oder chronische Pyelonephritiden infolge von Paraplegien zurückzuführen. Dalton et al (71) gaben in einer Autopsiestudie von Patienten mit Paraplegie für die Amyloidose eine Inzidenz von 40 % an, in 69 % davon war die Todesursache ein Nierenversagen durch eine Amyloidose der Niere.

b) Amyloidose bei anderen chronischen Infektionen
Die Tuberkulose ist durchschnittlich in 36 % der 607 Fälle aus Tabelle (2.2) Ursache der Amyloidose und damit die häufigste Grundkrankheit. Die Pleura-Tbc ist bei Amyloidosen relativ häufiger vertreten als bei Tbc ohne Amyloidose (19 % gegenüber 9 % nach Cohen (56)). Brownstein (36) stellte einen starken Rückgang dieser Grundkrankheit von 21 Fällen im Zeitraum zwischen 1945 und 1954 auf 3 Fälle zwischen 1955 und 1964 fest entsprechend dem Rückgang der Tuberkulosehäufigkeit in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Roth (210). Daß die Tbc trotzdem auch in neuerer Zeit ein wichtiger ätiologischer Faktor ist, zeigt der hohe Prozentsatz von 54 % in einer 1974 veröffentlichten Arbeit (139).
Andere Infektionen wie Lepra und Lues sind verglichen mit der Tbc von geringer Bedeutung.

Tabelle 2.2: Häufigkeit von verschiedenen Grundkrankheiten bei sekundären Amyloidosen (Erläuterungen dazu sind im Anschluß an die Tabelle gegeben)

	absolute Häufigkeit									prozentuale Häufigkeit	
Literaturangabe	36	69	147	17	33	134	32	139	239	gesamt	191
Gesamtzahl der Fälle	100	30	30	252	53	52	22	37	31		
chronische eitrige	(*)									29	19
Entzündungen											
Bronchiektasien	5	2		31	3	3	1		4	8,1	5,8
Abszesse	1	2			1	8				2	
Osteomyelitis	2	3	3			1	2		6	2,8	3,8
Pyelonephritis	23				3	1				4,5	
Empyem	1		2		1	1			1	0,8	
eitrige Hautinfektion	3		1							0,7	
Fisteln		3			1					0,6	
nicht näher angegeben			45					9	2	9,2	9,5
chronische bakterielle											
Infektionen oder Mykosen										37	32
Tbc	24	7	7	107	7	29	7	20	10	36	32
Lepra	3				1					0,7	
Lues		1			1	1				0,5	0,5
Aktinomykose,											
Kokzidioidomykose	1	1								0,3	
rheumatische Erkrankungen										12	10
chronische Polyarthritis	12	2			4		8			4,3	10
Morbus Bechterew	2									0,3	
cP oder M. Bechterew			13							2,1	
Arthritis psoriatica	1	2								0,5	
nicht näher angegeben				17				10	4	2,1	

Tabelle 2.2: Häufigkeit von verschiedenen Grundkrankheiten bei sekundären Amyloidosen (Fortsetzung)

	absolute Häufigkeit									prozentuale	Häufigkeit
Literaturangabe	36	69	147	17	33	134	32	139	239	gesamt	191
Gesamtzahl der Fälle	100	30	30	252	53	52	22	37	31		
chronische Enterokolitiden										2,5	2,3
Enteritis regionalis	1				1		1		2	0,8	
Colitis ulcerosa	2	2			2					1	2,3
Enteritis regionalis oder Colitis ulcerosa			3							0,5	
granulomatöse Colitis	1									0,2	
Neoplasien										9,7	6,4
Carcinome	8	5		15	1		2			5,1	4,3
Sarkom	2		1	5						1,3	
Morbus Hodgkin	8			8	3					3,1	} 2,1
Lymphome							1			0,2	
sonstige										9,3	
Paraplegie					24					3,9	
verschiedene				23		8			22	5,4	

Erläuterungen zu Tabelle 2.2:
(*): in 18 Fällen mit chronisch eitrigen Prozessen war eine Paraplegie die Ursache
Spalte 1 bis 9: absolute Häufigkeit von Grundkrankheiten in den angegebenen Arbeiten
Spalte 10 (gesamt): prozentuale Häufigkeit der Grundkrankheiten in der Gesamtheit der in Spalte 1 bis 9 angegebenen Fälle (607 Patienten)
Spalte 11: prozentuale Häufigkeit von Grundkrankheiten aus einer Literaturzusammenstellung Pirani's (191)

c) Amyloidose bei rheumatischen Erkrankungen

Abgesehen von den erregerbedingten Entzündungen ist die chronische Polyarthritis die häufigste Grundkrankheit. Unter der Annahme, daß der größte Teil der nicht näher bezeichneten rheumatischen Erkrankungen sowie der Fälle, in denen zwischen der Diagnose c.P. und Morbus Bechterew nicht unterschieden wurde, ebenfalls chronische Polyarthritiden sind, beträgt ihre Häufigkeit nach Tabelle (2.2) ca. 12 %. In einzelnen Studien liegt sie jedoch wesentlich höher, z.B. bei den 22 von Brandt et al (32) angegebenen Amyloidosefällen.

Die Inzidenz der Amyloidose bei Patienten mit chronischer Polyarthritis beträgt nach einer Zusammenstellung von 10 Arbeiten (insgesamt 385 Patienten mit c.P) 0 bis 24 %, in einem Fall sogar 59 % (174).

Arapakis, Tribe (8) gaben eine Häufigkeit von 5 % an (5 von 115 Patienten). Sie hängt ab vom Stadium der Erkrankung und der Schwere der Gelenkzerstörungen. Tausch et al (233) stellten z.B. bei Patienten mit fortgeschrittenen Krankheitsstadien in 12,4 % eine Amyloidose fest, dagegen nur in 4,4 % im Gesamtdurchschnitt (insgesamt 1817 Patienten).

Die Häufigkeit von sekundären Amyloidosen bei Morbus Still beträgt nach den Angaben von Smith et al (223) 4,1 % (16 von 389 Patienten). Berichte über sekundäre Amyloidosen bei Spondylitis ankylosans liegen nur vereinzelt vor (22).

d) Amyloidose bei chronischen Enterokolitiden

Die Amyloidose bei der Enteritis regionalis wird teilweise auf eine Fistelbildung zurückgeführt, teilweise jedoch auf die Grundkrankheit selbst (244). Auf ihre Bedeutung als Komplikationsmöglichkeit weisen die Ergebnisse von Werther et al (244) und Mir Madjlessi et al (173) hin, nach denen die Urämie, ein typisches Endstadium der Amyloidose, dabei eine häufige Todesursache ist.

Auch die Amyloidose bei der Colitis ulcerosa ist zumindest teilweise auf chronisch eitrige Prozesse zurückzuführen (136). Eine Übersicht über die relativ seltenen Berichte über dieses Krankheitsbild wurde von Benedek, Zawadski (22) gegeben (18 Fälle).

e) Amyloidose bei neoplastischen Prozessen

Unter den Neoplasien (9,7 % in Tabelle (2.2)) machen Carcinome und der Morbus Hodgkin den Hauptteil aus. Neoplasien der plasmazellulären Reihe sind dabei nicht berücksichtigt, sie werden gesondert betrachtet. Die Häufigkeit der Amyloidose ist für verschiedene maligne Erkrankungen in Tabelle (2.3) angegeben.

Tabelle 2.3: Inzidenz der Amyloidose bei verschiedenen malignen Erkrankungen in %. In Klammern ist das Verhältnis Zahl der Patienten mit Amyloidose/Gesamtzahl der Patienten angegeben.

	M. Hodgkin	Lymphosarkom	Nieren-Ca	sonstige Ca
Kimball (140)	3,4 % (7/207)	0,3 % (1/287)	2,2 % (1/46)	0,7 % (5/737)
Azzopardi et al (11)	3,9 % (2/51)	1 % (1/96)	3,2 % (2/62)	0,2 % (5/2560)
Penman, Thomson (186)		5,1 % (3/59)		

Unter 4000 von Kimball untersuchten Autopsiefällen mit malignen neoplastischen Krankheiten ohne multiplem Myelom waren nur 14 Amyloidosen, also 0,4 %. Die Gesamthäufigkeit unterscheidet sich damit nicht von der Häufigkeit der Amyloidose in der Gesamtbevölkerung. Eine Ausnahme davon bilden nur das Hypernephrom und der Morbus Hodgkin. Nach Falkson, Falkson (88) sind in der Literatur 53 eindeutige Fälle von Amyloidose bei Morbus Hodgkin beschrieben worden mit einer Inzidenz von 2 bis 8 %.
Systemische Amyloidosen bei Non-Hodgkin-Lymphomen sind dagegen nur selten beobachtet worden (Übersicht bei Tschang (241)).

f) Andere Ursachen sekundärer Amyloidosen

Zu den Raritäten gehört die Amyloidose bei Morbus Reiter (52), bei Lupus erythematodes (47, 132), bei der Whippleschen Krankheit (213) sowie bei Dermatomyositis (100).

Die chronische Granulozytopenie sowie die cyclische Neutropenie kann, wahrscheinlich über intermittierende akute Infektionen, ebenfalls zur Amyloidose führen (135, 217).

2.1.1.2. Immunamyloidosen

Zu dieser Gruppe gehören Amyloidosen bei monoklonalen Gammopathien, bei multiplem Myelom, primärer Makroglobulinämie, Schwerekettenkrankheit, und anderen immunozytären Neoplasien sowie die primären Amyloidosen, also Amyloidosen ohne bekannter Grundkrankheit.
In Tabelle (2.1) wurde die Häufigkeit der beiden wichtigsten Formen, nämlich der primären Amyloidosen sowie der myelomassoziierten Formen im Vergleich zur sekundären Amyloidose bereits angegeben.

a) primäre Amyloidosen

Nach Tabelle (2.1) nimmt die primäre Amyloidose etwa ein Drittel der systemischen Amyloidosen ein.
Bereits Wild (252) hat in einer ersten Beschreibung eines Falles von Amyloidose ohne Grundkrankheit auf eine ungewöhnliche Organverteilung hingewiesen mit im Gegensatz zu sekundären Amyloidosen starken Ablagerungen in Herz, Darm und Zunge ohne Beteiligung von Milz, Leber und Niere. Verschiedene Studien haben in der Folge bestätigt, daß die primäre Amyloidose hinsichtlich Klinik und Pathologie ein eigenes Krankheitsbild darstellt (143, 158, 83, 170, 212).

Die Einordnung in die Gruppe der Immunamyloidosen beruht auf der chemischen und immunologischen Verwandtschaft der Amyloidfibrillenproteine mit Immunglobulinen (148, 59, 178, 115) sowie auf der Verknüpfung mit monoklonalen Proteinen und Plasmozytose. In Tabelle (2.4) sind darüber einige Angaben aus der Literatur aufgeführt.
Vor allem monoklonale Proteine wurden danach bei primären Amyloidose häufig beobachtet (bei ca. 2/3 der Fälle).
In diesem Zusammenhang ist das Ergebnis der Arbeit von Thieleman et al (235) interessant, die bei 4 Patienten mit histologisch gesicherter Amyloidose ohne offene monoklonale Gammopathie durch direkte Immunfluoreszenz eine monoklonale Proliferation von Plamazellen mit intrazytoplasmatischen Leichtketten

nachweisen konnten. Eine niedrige Konzentration sowie der fehlende Nachweis von monoklonalen Proteinen bei einem Teil der primären Amyloidosen kann durch eine Ablagerung der Leichtketten als Amyloid bedingt sein, abgesehen davon, daß die häufig vorhandene Proteinurie die Anwesenheit von monoklonalen Leichtketten verschleiert (235).

Tabelle 2.4: prozentuale Häufigkeit des Auftretens von monoklonalen Proteinen oder Plasmozytose bei Patienten mit primärer Amyloidose. (Plasmozytose bedeutet dabei einen Anteil der Plasmazellen im Knochenmark von mehr als 5 %). In Klammern ist der Quotient aus der Zahl der Patienten mit monoklonalen Proteinen bzw. Plasmozytose und der Gesamtzahl der Patienten der jeweiligen Studie angegeben

Literaturhinweis	monoklonale Proteine	Plasmozytose
Kyle, Bayrd 1975 (148)	58 % (29/50)	24 % (24/100)
Barth et al 1969 (14)	60 % (9/15)	64 % (9/14)
Cathcart et al 1972 (51)	50 % (7/14)	
Krause 1977 (144)	80 % (4/5)	29 % (2/7)
Osserman 1966 (183)	100 % (22/22)	95 % (21/22)
gesamt	67 % (71/106)	39 % (56/143)

b) Amyloidose bei multiplem Myelom und monoklonaler Gammopathie

Auf das gehäufte Auftreten von Amyloid bei multiplem Myelom hat erstmals Magnus-Levy (163, 164) hingewiesen.

Nach Tabelle (2.1) gehört das Myelom zu den häufigsten Krankheitsursachen der Amyloidose, unter den malignen Erkrankungen steht es an vorderster Stelle.

Tabelle (2.5) gibt einen Überblick über die Häufigkeit der Amyloidose bei multiplem Myelom und monoklonaler Gammopathie in verschiedenen Veröffentlichungen.

Tabelle 2.5: Häufigkeit der Amyloidose bei multiplem Myelom (MM) und monoklonaler Gammopathie (MG)

	MM						MG	
Literaturstelle	11	140	70	230	156	77	238	189
Zahl der Fälle	28	34	29	35	35	44	20	500
Zahl der Amyloidosen	4	2	3	7	5	3	12	20
Häufigkeit %	14	6	10	20	14	7	60	4

Bei autoptischen Studien schwanken die Werte zwischen 6 % und 20 % (11, 140, 70, 230), wobei letzterer bei reinen Leichtkettenmyelomen beobachtet wurde. Die Werte von Limas et al (156) und Duhamel et al (77) sowie Tosato, Fagiolo (238) geben die Häufigkeit in Knochenmarksbiopsien an. Der hohe Wert von 60 % (238) ist möglicherweise darauf zurückzuführen, daß die Amyloidnachweis nur mit der Thioflavin T-Färbung durchgeführt wurde, die zwar sehr sensitiv, jedoch wenig spezifisch für Amyloid ist.

c) Bemerkungen zur Häufigkeit von Bence Jones - Proteinen und zum Verhältnis zwischen κ - und λ - Ketten

Das Auftreten von Bence Jones - Proteinen prädisponiert, verglichen mit anderen monoklonalen Immunglobulinen, vermehrt zur Amyloidose. Nach der Studie von Isobe, Osserman (133) waren bei 92 % der Patienten mit Amyloidose (primär oder myelom-assoziiert) Bence Jones - Proteine nachweisbar, dagegen nur bei 21 % der Patienten mit multiplem Myelom ohne Amyloidose. Unter den 28 von Tosato, Fagiolo (238) veröffentlichen Fällen mit M-Komponente betrug die Amyloidosehäufigkeit bei Existenz von ausschließlich Leichtketten 69,2 % im Vergleich zu nur 40 % bei Patienten mit kompletten monoklonalen Immunglobulinen. Pick et al (189) schließlich gaben für Bence Jones - Proteine eine Häufigkeit von 55 % bei Patienten mit Amyloidose gegenüber 36 % bei Patienten mit multiplem Myelom ohne Amyloidose an.

Über die Häufigkeit von κ - und λ - Ketten (frei oder Ig - gebunden) gibt Tabelle (2.6) Auskunft.

Zusammenfassend läßt sich danach folgendes sagen:

a) bei primären Amyloidosen sind λ - Ketten häufiger als κ - Ketten (insgesamt 38 λ gegenüber 19 κ - Ketten)
b) bei multiplem Myelom mit Amyloidose sind κ - und λ - Ketten in etwa gleich häufig (33 λ , 28 κ)
c) bei multiplem Myelom oder Paraproteinosen ohne Amyloidose sind κ - Ketten häufiger als λ - Ketten (57 κ , 33 λ)

Tabelle 2.6: Absolute Häufigkeit von κ - und λ - Ketten bei Patienten mit primärer Amyloidose sowie bei Patienten mit multiplem Myelom (mit oder ohne Amyloidose)

Literaturstelle	Art der Erkrankung	Typ κ	Typ λ
Pick et al (189)	primäre Amyloidose	7	12
	Myelom ohne Amyloidose	36	14
Osserman (183)	primäre Amyloidose	6	9
	Amyloidose bei Myelom	9	5
Kyle, Bayrd (148)	primäre Amyloidose	6	17
	Amyloidose bei Myelom	12	13
Stone, Frenkel (230)	Leichtketten-Myelom mit Amyloidose	3	4
	Leichtketten-Myelom ohne Amyloidose	13	15
Tosato, Fagiolo (238)	M-Komponente mit Amyloidose	9	6
	M-Komponente ohne Amyloidose (überwiegend multiples Myelom)	8	4

d) Amyloidose bei Makroglobulinämie Waldenström

Im Gegensatz zum multiplen Myelom wurden Amyloidablagerungen beim Morbus Waldenström sehr selten beschrieben (117, 89, 49, 65). Nach den Angaben von Goldberg et al (117) und Forget et al (89) sind ca. 11 Fälle aus der Literatur bekannt.

e) Sonstige Formen der Immunamyloidosen

Zu den selteneren Ursachen gehört auch die Schwereketten-Krankheit. Nach Franklin (91) und Frangione, Franklin (90) waren 2 von 30 Fällen mit γ - Kettenkrankheit und einer von 7 Fällen mit μ-Ketten-Krankheit mit einer Amyloidose verbunden.

Daneben sind in der Literatur systemische Amyloidosen bei nodulärem Lymphom (241) sowie bei einem pleomorphen Retikulumzellsarkom mit monoklonalem Ig G_{λ} (142) beschrieben worden.

Bei der Agammaglobulinämie trat eine Amyloidose in etwa 5 von mehr als 300 publizierten Fällen auf (171). Ursache dafür können sowohl rezidivierende Infekte auf Grund der Abwehrschwäche als auch das Auftreten von monoklonalen Immunglobulinen sein (190).

2.1.1.3 Heredofamiliäre systemische Amyloidosen

Nach dem charakteristischen Organbefall kann man unterscheiden zwischen Formen mit Neuropathie, mit Nephropathie sowie mit Kardiopathie (58, 224). In Tabelle (2.7) sind einige Formen der hereditären Amyloidosen zusammengestellt.

Tabelle 2.7: Formen der hereditären Amyloidosen

hereditäre Amyloidosen mit Nephropathie
- familiäres Mittelmeerfieber (6, 224, 58, 29, 127)
- Syndrom Urtikaria, Taubheit, Amyloidose (181)
- Amyloidnephropathie nach Ostertag (58)

herditäre Amyloidose mit Kardiopathie (93)

hereditäre Amyloidose mit Polyneuropathie
- portugiesischer Typ (6, 218, 58)
- japanischer Typ (6, 7, 58)
- schwedischer Typ (6, 5, 4, 24, 130, 58)
- Iowa Typ (6, 58)
- Indiana Typ (6, 58)
- Maryland Typ (6, 58, 165)

2.1.2. Pathologie und Klinik der systemischen Amyloidosen

2.1.2.1. Organverteilung

In Tabelle (2.8) sind aus mehreren nach 1969 veröffentlichten Autopsiestudien die Ergebnisse über die Organverteilung zusammengefaßt. Danach bestehen zwischen der Gruppe der Immunamyloidosen und den sekundären Amyloidosen folgende Unterschiede:

- Ablagerungen in Herzmuskel, Skelettmuskel, Zunge und peripherem Nervensystem sind bei Immunamyloidosen mit einer Häufigkeit zwischen 57 % und 78 %, bei sekundären Amyloidosen dagegen nur mit 0 bis 33 % vertreten.
- Ablagerungen im Gastrointestinaltrakt sind bei Immunamyloidosen mit 66 % etwas häufiger als bei sekundären Amyloidosen (49 %).
- Ablagerungen in den endokrinen Organen Schilddrüse, Pankreas, Nebenniere sind bei sekundären Amyloidosen etwas häufiger vertreten. Die Nebennieren sind bei beiden Formen am meisten betroffen (86 % bzw. 78 %)
- Ablagerungen in Niere, Milz und Leber sind sehr häufig bei sekundären Amyloidosen (86 % bis 96 %), jedoch auch bei Immunamyloidosen in 68 % bis 72 % vertreten
- Ablagerungen in der Lunge und im Urogenitaltrakt sind bei Immunamyloidosen häufiger als bei sekundären Amyloidosen

Die Ergebnisse bestätigen, daß die Immunamyloidosen eine stärkere Tendenz als sekundäre Amyloidosen für Ablagerungen im mesenchymalen Gewebe haben (sogenannte "atypische Verteilung"), während sekundäre Amyloidosen die parenchymatösen Organe Milz, Leber und Niere stärker beeinträchtigen ("typische Verteilung"). Allerdings ist der Unterschied weit weniger deutlich als nach früheren Arbeiten (83, 163, 164, 252). Eine Einteilung der Amyloidosen in typische und atypische Amyloidosen ist wegen der zahlreichen Überschneidungen nicht sinnvoll (33, 236, 17).

Charakteristisch für das familiäre Mittelmeerfieber sind starke Ablagerungen in Niere, Milz, Nebennieren, während Leber, Herz und andere Organe ausgespart sind (127). Die Verteilung besitzt also Ähnlichkeit mit der sekundären Amyloidose.

Die heredofamiliären Amyloidosen mit Polyneuropathie gleichen in der häufigen kardialen Beteiligung und im Befall peripherer Nerven den Immunamyloidosen.

Tabelle 2.8: Haufigkeit von Amyloidablagerungen in verschiedenen Organen bei Immunamyloidosen und sekundären Amyloidosen
N_g = Anzahl der jeweils untersuchten Organe
N_a = Zahl der Organe mit Amyloidablagerungen
$P\ (\%) = (N_a/N_g) \times 100$

	Immunamyloidosen (1)			sekundäre Amyloidosen (2)		
	N_g	N_a	P(%)	N_g	N_a	P(%)
Herz	74	55	74	115	38	33
Niere	78	56	72	159	152	96
Milz	74	52	70	133	125	94
Leber	77	51	66	142	122	86
Gastrointestinal	56	37	66	93	46	49
Zunge	7	4	57			
Skelettmuskel	67	45	67	19	1	5
Lunge	67	35	52	121	27	22
Schilddrüse	58	24	41	82	45	55
Pankreas	66	29	44	104	61	59
Nebenniere	72	56	78	119	103	86
periphere Nerven	9	7	78	11	0	0
Urogenitaltrakt	19	10	53	45	12	27
Lymphknoten	47	16	34	60	36	60
Haut	10	5	50	16	3	19

(1) Zusammenfassung folgender Arbeiten:

James, Owor (134):	27 Patienten mit primärer Amyloidose
Briggs (33):	20 Patienten mit primärer Amyloidose
Pirani (191):	12 Patienten mit myelom-assoziierter Amyloidose
	22 Patienten mit Immunamyloidose ohne Osteolysen ("plasmacell - dyscrasia")

(2) Zusammenfassung folgender Arbeiten:

Dahlin (69):	30 Patienten mit sekundärer Amyloidose
Kuhlbäck, Wegelius (146):	32 Patienten mit sekundärer Amyloidose
James, Owor (134):	52 Patienten mit sekundärer Amyloidose
Briggs (33):	53 Patienten mit sekundärer Amyloidose

2.1.2.2. Periretikuläre und perikollagene Verteilung

Die Einteilung in periretikuläre und perikollagene Amyloidosen beruht auf der Beobachtung, daß Amyloid im frühen Stadium entweder entlang retikulären oder kollagenen Fasern abgelagert wird. Die Organverteilung richtet sich nach der Verteilung dieser Faserstrukturen. Nach einer ausführlichen Darstellung (126) sind für Gefäßablagerungen folgende Punkte hervorzuheben:

a) periretikuläre Amyloidose

Die Arteriolen sind zuerst von dem Prozeß betroffen, ausgehend von Ablagerungen in der Intima und in der Media zwischen den Muskelzellen. Im weiteren Verlauf werden die Muskelzellen der Media durch Amyloid ersetzt, Adventitia und Endothel bleiben dagegen ausgespart (Ausbreitung von Innen nach Außen).

In den Arterien beginnt der Prozeß ebenfalls in der Intima, später beziehen die Ablagerungen größere Teile der Intima und der Muskularis ein, jedoch nur selten den gesamten Umfang. Massive Ablagerungen in großen Arterien sind ungewöhnlich.

Parenchymablagerungen erfolgen erst, wenn nach fortgesetzten Amyloidablagerungen die Kapillaren gesättigt sind. Betroffen sind vor allem Organe, die reich an retikulären Fasern sind, also Milz, Leber, Niere und Nebenniere.

b) perikollagene Amyloidose

Von minimalen Ablagerungen in der Adventitia ausgehend breiten sich die Ablagerungen auf die Media aus (Ablagerungen von Außen nach Innen), wobei im Gegensatz zum periretikulären Typ oft die gesamte Zirkumferenz der Arterien betroffen ist, die Intima dagegen verschont bleibt. Große Arterien sind häufig und schwer befallen, ebenso die Venen.

Ablagerungen im bindegewebigen Stroma von parenchymatösen Organen finden sich v. a. in Organen mit Läppchenstruktur (z.B. Pankreas, Speicheldrüsen, Schilddrüse).

Entsprechend der Verteilung der kollagenen Fasern folgt die perikollagene Amyloidose vor allem der "atypischen" Verteilung (Zunge, Herzmuskel, Skelettmuskel, periphere Nerven).

c) Zuordnung zu den Grundkrankheiten

Nach Heller et al (126) besteht eine eindeutige Zuordnung zwischen den verschiedenen klinischen Typen der Amyloidose und dem periretikulären und perikollagenen Verteilungstyp. Sie ist in Tabelle (2.9) angegeben.

Tabelle 2.9: Zuordnung verschiedener Grundkrankheiten der Amyloidose zum periretikulären bzw. perikollagenen Verteilungstyp (126, 176, 177)

	periretikuläre Verteilung	perikollagene Verteilung
erworbene Amyloidosen	chronische Entzündung maligne Prozesse	multiples Myelom M. Waldenström
hereditäre Amyloidosen	familiäres Mittelmeerfieber, Amyloidose mit Urtikaria und Taubheit	hereditäre Amyloidosen mit Polyneuropathie, hereditäre Amyloidosen mit Kardiomyopathie
idiopathische Amyloidosen	Formen mit Symptomen entsprechend den erworbenen Amyloidosen	primäre Amyloidose

2.1.2.3. Pathologische Veränderungen einzelner Organe, Auswirkungen auf die Organfunktion

a) Niere

Renal verursachte Krankheitssymptome in Form von Proteinurie oder nephrotischem Syndrom treten bei generalisierten Amyloidosen fast immer auf, sowohl bei primären und myelom-assoziierten als auch bei sekundären Amyloidosen. Zur Verdeutlichung sind in Tabelle (2.10) die Ergebnisse aus mehreren Studien zusammengefaßt.

Tabelle 2.10: Häufigkeit der Symptome Proteinurie und nephrotisches Syndrom bei Patienten mit systemischen Amyloidosen

N_g = Zahl der untersuchten Patienten

N_p = Zahl der Patienten mit Proteinurie

N_n = Zahl der Patienten mit nephrotischem Syndrom

	Proteinurie			nephrotisches Syndrom		
Typ der Amyloidose	N_p	N_g	N_p/N_g(%)	N_n	N_g	N_n/N_g(%)
Primäre Amyloidose, Amyloidose bei MM (a)	116	133	87	63	108	58
sekundäre Amyloidosen (b)	50	54	93	32	43	74
nicht genauer differenziert (c)	49	56	87	35	57	61

(a) Briggs (33), Kyle u. Bayrd (147), Levy et al (155), Hällen und Rudin (123) Triger u. Joekes (239)
(b) Bero (25), Levy et al (155), Triger u. Joekes (239)
(c) Lindemann et al (157), Brandt et al (32), Senn et al (216)

Bei der sekundären Amyloidose ist die Albuminurie meist die erste Manifestation der Amyloidose, die sich der Grundkrankheit überlagert (33). Umgekehrt hatten in einer Studie von Kuhlbäck (145) 37 % aller Patienten mit nephrotischem Syndrom eine Amyloidose.

Der Krankheitsprozess beginnt mit Ablagerungen im Mesangium der glomerulären Kapillaren (25, 237, 148, 33, 236), die meist auch am stärksten befallen sind.

Über den Zusammenhang zwischen Proteinurie und der Stärke der Amyloidablagerungen in den Glomeruli bestehen widersprüchliche Angaben. Die Ergebnisse früherer Untersuchungen (146, 9), nach denen eine Korrelation zwischen der Stärke der Amyloidablagerungen und dem Grad der Proteinurie besteht, konnten in einer neueren Studie von Thönes und Schneider (237) nicht bestätigt werden. Die Permeabilitätsstörung hängt danach weniger von morphologisch nachweisbaren Amyloidablagerungen als vom Vorgang der Amyloidogenese selbst ab.

Die Nierenvenenthrombose, erkennbar an einem plötzlich auftretenden nephrotischen Syndrom oder einer schnellen Verschlechterung der Nierenfunktion, ist eine seltene Komplikation der Nierenamyloidose. Nach Barclay et al (12), die darüber eine zusammenfassende Darstellung von 39 Fällen aus der Literatur und 9 eigenen Fällen gaben, ist der primäre Ursprung der Thrombi wahrscheinlich in den Kapillaren, verursacht durch Dehydratation bei Patienten mit glomerulären Amyloidablagerungen.

b) Leber

Infiltrationen der Leber gehören zu den häufigsten pathologischen Manifestationen der systemischen Amyloidose. Sie führen jedoch meist nur zur Hepatomegalie (s.h. Tabelle (2.11). Klinische Zeichen einer Funktionsstörung wie Ikterus, Spider naevi, Palmarerythem etc. sind dagegen trotz eventueller massiver Strukturveränderungen nur ausnahmsweise vorhanden (39, 152, 32, 148, 57, 155, 25, 212). Unterschiede zwischen primärer und sekundärer Amyloidose bestehen nicht.

Von den Laborwerten ist eine BSP - Retention von mehr als 5 % sowie eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase am aussagekräftigsten (147, 32, 33, 57, 25), während die übrigen Laborparameter meist unspezifisch sind. Auch ein positiver Kongorot-Retentionstest kann als Hinweis auf Leberamyloid gewertet werden (152).

c) Herz

Kardiale Symptome entwickeln sich, wie aus der Organverteilung zu erwarten ist (Tabelle 2.8)), vor allem bei Immunamyloidosen (s.h. Tabelle (2.11)). Von besonderer Bedeutung ist dabei das kongestive Herzversagen, meist auf der Grundlage einer Amyloidinfiltration des Myokards, manchmal auch durch amyloidbedingte Klappenstenosen, Klappeninsuffizienz oder Cor pulmonale wegen einer Lungenamyloidose (236, 212). Bei schwerem Befall kann die Amyloid-Herzerkrankung das klinische Bild einer konstriktiven Perikarditis imitieren (35). Die Herzinsuffizienz ist oft digitalisresistent (25, 161, 59), zusätzlich ist die Digitalistherapie durch die verstärkte Neigung zu Rhythmusstörungen bei Amyloidose mit einer erhöhten Komplikationsgefahr belastet (40, 59).

Im EKG sind häufiger Niedervoltage, Erregungsleitungsstörungen sowie Erregungsrückbildungsstörungen zu beobachten (14, 236, 33, 32, 25, 123), auch

die Neigung zu Vorhofflimmern und ventrikulären Extrasystolen ist erhöht (123, 33). Gelegentlich wurden infarktähnliche Bilder beobachtet (255, 57). Die Zusammenfassung der Ergebnisse aus 3 Arbeiten, in denen sekundäre und primäre bzw. myelomassoziierte Amyloidosen direkt miteinander verglichen wurden (155, 255, 32) ergibt für die kongestive Herzinsuffizienz bei sekundärer Amyloidose eine Häufigkeit von 33 % (17 von 51 Fällen) gegenüber 57 % bei primären und myelomassoziierten Amyloidosen.
Trotz der häufigen Beteiligung der Blutgefäße sind dadurch bedingte ischämische Herzerkrankungen wie Angina pektoris oder Infarkt bei Amyloidosen selten (222, 13, 40).

d) Gastrointestinaltrakt

Ablagerungen im Gastrointestinaltrakt sind sowohl bei Immunamyloidosen als auch bei sekundären Amyloidosen häufig vorhanden (s.h. Tabelle 2.8)). Auffallend ist jedoch, wie aus Tabelle (2.11) hervorgeht, daß Angaben über entsprechende Symptome vor allem bei Patienten mit Immunamyloidosen gemacht wurden.
Als Symptome der gestörten Darmfunktion treten vor allem Diarrhoen auf (Tabelle (2.11)), seltener eine Obstipation oder ein schneller Wechsel zwischen Diarrhoe und Obstipation (33). Als Ursache dafür kommen neben einer Infiltration der Darmwand neural bedingt Dysfunktionen der gastrointestinalen Motilität in Frage.
Erbrechen, Meteorismus, Flatulenz, abdominelle Schmerzen sowie eine Malabsorption können ebenfalls Zeichen einer Beteiligung des Gastrointestinaltraktes sein.
Die Schädigung der Gefäßwände führt auch im Gastrointestinaltrakt zu einer erhöhten Blutungsneigung. In nicht weniger als 54 % der 42 von Brandt et al (32) veröffentlichten Fälle mit primärer oder sekundärer Amyloidose traten Blutungen im Gastrointestinaltrakt auf, zum Teil diffus, zum Teil aus Ulcera oder Erosionen. Bei insgesamt 6 von 12 Patienten in zwei Studien (25, 33) waren sie die unmittelbare Todesursache.
Differentialdiagnostisch sind vor allem Karzinome zu berücksichtigen (32), aber auch die Colitis ulcerosa (54).
Als seltene Komplikation bei massiver Infiltration der Darmwand kann es zur Darmperforation kommen (3) sowie zum Mesenterialinfarkt infolge eines Gefäßverschlusses durch Amyloidablagerungen (34).

Manifestation der Amyloidose im oberen Gastrointestinaltrakt ist die Dysphagie durch eine Infiltration der Zunge oder des Ösophagus (In 5 von 20 Fällen bei Briggs (33)).

e) Respirationstrakt

Nach Tabelle (2.8) ist die Lungenamyloidose bei Immunamyloidosen deutlich häufiger als bei sekundären Amyloidosen (52 % gegenüber 22 %). Während letztere nur zu vaskulären Ablagerungen führen, wurden bei den Immunamyloidosen zusätzlich fast stets auch Ablagerungen in den Alveolarsepten beobachtet (53).

Nach verschiedenen Studien ist das Symptom Dyspnoe bei Immunamyloidosen zu einem beträchtlichen Teil auf eine Lungenbeteiligung zurückzuführen (53, 33).

Als Folge der diffusen interstitiellen Infiltrationen wurden in der Literatur Störungen des Gasaustausches sowie restriktive Ventilationsstörungen angegeben (68, 53, 86), andererseits kann der Gasaustausch auch bei starker Infiltration normal sein (86, 198).

f) Ablagerungen in der Haut

Die Häufigkeit von Amyloidablagerungen in Hautbiopsien wurde in einer ausführlichen Studie (211) mit 55 % bei 38 Patienten mit primären oder myelomassoziierten Amyloidosen angegeben, klinische Hautveränderungen hatten dabei nur 29 % bzw. 16 %.

Zu den Hautveränderungen, die in verschiedenen Arbeiten genauer beschrieben wurden (118, 211), gehören Hämorrhagien (Purpura oder Petechien), Papeln, Knötchen oder Tumoren, daneben auch sklerodermieartige Infiltrationen.

g) Blutungsneigung

Die Blutungsneigung bei Amyloidose erklärt sich, bei normalen Gerinnungsfaktoren, aus einer Schädigung der Gefäßwände (25, 195). Sie manifestiert sich vor allem in Form von Haut- und Schleimhautblutungen (Respirationstrakt, Gastrointestinaltrakt). Ihre Bedeutung wird unterstrichen durch die Ergebnisse Bero's (25), nach denen eine Blutung bei 4 von 12 Patienten Todesursache war. Größere Blutungen wurden in verschiedenen Arbeiten mit einer Häufigkeit von 8 % bis 40 % registriert (33, 148, 14, 25, 32), Hämaturien

mit einer Häufigkeit von 7 % bis 14 % (33, 14, 216).
Als weitere Ursache der hämorrhagischen Diathese kommt, wenn auch seltener, ein durch die Amyloidose verursachter Faktor X - Mangel in Frage (98, 104, 221, 188, 120), der nach einer neueren Untersuchung (120) bei 6 von 95 Patienten mit primärer oder myelomassoziierter Amyloidose auftrat (6 %). In der gleichen Studie wurden weitere 24 Fälle aus der Literatur zusammengestellt.
Ursache der Gerinnungsstörung ist eine spezifische Affinität der Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren zu Amyloidfibrillen, die zu einer starken Verkürzung der Halbwertszeit des Faktors X im Plasma führt. Sie ist daher meist nicht durch Vitamin K oder Transfusion von Gerinnungsfaktoren zu beeinflussen.

h) peripheres Nervensystem
Ablagerungen im peripheren Nervensystem wurden nach Tabelle (2.8) nur bei Immunamyloidosen beobachtet.
Klinische Manifestation davon ist vor allem die Polyneuropathie, insbesondere der unteren Extremitäten mit Parästhesien, Schmerzen, Dys-, Hypo - und Hyperästhesien, im weiteren Verlauf Muskelschwäche und Atrophien (212, 148, 57).
Zu den typischen, wenn auch nicht sehr häufigen Symptomen der Immunamyloidosen gehört auch das Karpaltunnelsyndrom. Bei den von Barth et al (14) veröffentlichten Fällen war es immerhin bei 4 von 15 Patienten Initialsymptom.
Zeichen der Beteiligung des autonomen Nervensystems sind Blasendysfunktion (Harninkontinenz, Harnretention), Libido- und Potenzverlust sowie eine Dyshidrosis (57, 212, 148, 33). Ablagerungen im autonomen Nervensystem des Gastrointestinaltraktes können zu ausgeprägten Motilitätsstörungen führen (18, 94), eventuell mit nicht kontrollierbarer Diarrhoe. Sie spielen neben der Infiltration der Mukosa und einer myopathischen Komponente (18) eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Diarrhoe bei Amyloidosen.

i) Nebenniere

Trotz der häufigen Beteiligung der Nebenniere (s.h. Tabelle 2.8) vor allem bei sekundären Amyloidosen sind klinische Symptome einer Insuffizienz nur selten beschrieben worden. Sie entstehen erst, wenn die Nebennierenrinde fast vollständig durch Amyloid ersetzt ist (25). Die Nebenniereninsuffizienz wurde neben kardialen und vaskulären Veränderungen als Ursache einer häufiger beobachteten Hypotonie bei Amyloidose genannt.

2.1.2.4. Vergleich der klinischen Symptomatik von Immunamyloidosen und sekundären Amyloidosen

In Tabelle (2.11) sind die Häufigkeiten der wichtigeren Symptome zusammengefaßt, die in der Literatur angegeben wurden.

Tabelle 2.11: Häufigkeit einzelner Symptome bei Immunamyloidosen und sekundären Amyloidosen
(Die Werte geben den Prozentsatz der Fälle an, in denen die Symptome beobachtet wurden)
N = Zahl der Patienten

	Immunamyloidosen						Immunamyloidosen oder sekundäre Amyloidosen					sekundäre Amyloidosen				
Literaturstelle	212	147	148	33	123	14	25	239	216	154	32	146	69	176	231	56
Zahl der Patienten	154	81	193	20	15	15	12	48	14	21	42	32	30	23	54	79
Gewichtsverlust	42	75	57		67				57	38						
Schwäche	58	18	66						93							29
BKS - Erhöhung		73(1)	52(1)	55	93										96	81
Anämie			36	45	67				42						77	85
Proteinurie	27	91	92	80	67		100	100	93	76	86	97	96	100	95	76
nephrotisches Syndrom		11	25			27	75	78			60		59	83(3)		
Hypoproteinämie	62		73	71	73				92	85	27	81(4)				53
Cholesterinerhöhung			29	46			57		85		23	16				52
Urämie			11			20	42	37				78	10			6
Odeme	33	14	61	80	47			23	85	57	33		37			15
Herzinsuffizienz	45	28	27	40		27		7	75	43	42(2)					
Dyspnoe		11	31	60	50				71							
Hepatomegalie	43	56	46	65			89		85	71	64		10	70	61	58
Splenomegalie		11	8	15					33	38	31			26	48	22
Lymphknotenvergrößerung	11	17	8	15												

Erläuterungen zu Tabelle 2.11:

(1) BKS > 50 mm/1h
(2) Immunamyloidosen: 49 %
sek. Amyloidosen: 36 %
(3) Proteinurie > 2 g/d
(4) pathologische Werte der Elektrophorese

Tabelle 2.11: Häufigkeit einzelner Symptome bei Immunamyloidosen und sekundären Amyloidosen (Fortsetzung)

	Immunamyloidosen						Immunamyloidosen oder sekundäre Amyloidosen					sekundäre Amyloidosen				
Literaturstelle	212	147	148	33	123	14	25	239	216	154	32	146	69	176	231	56
Zahl der Patienten	154	81	193	20	15	15	12	48	14	21	42	32	30	23	54	79
Makroglossie	21	26	16	10	7						17(8)					
Malabsorption		2	5(9)	5							5					
Diarrhoe	15			25			17	14		10	5					
Obstipation	12			20					64(5)			22(7)				
Erbrechen	12	5		30												
Purpura	18	43	16	40	20	40			13		21					
größere Blutung			11	20		20			40		33					
Ikterus	4			20					7	5	2	3				
Bilirubinerhöhung			9				11			12						
alkalische Phosphatase ↑			46	50			80			59		28				
BSP Retention (10)		59(6)	34	70			90			80				91		
Polyneuropathie	14	6	26	15					57		5					
Karpaltunnelsyndrom		5	21		13	27					5					

Erläuterungen zu Tabelle 2.11:

(5) Stuhlunregelmäßigkeiten
Abdominalschmerzen

(6) Bromsulphthaleinretention > 50 %

(7) intestinale Symptome

(8) Immunamyloidosen: 6 von 19 Patienten
sek. Amyloidosen: 1 von 22 Patienten

(9) Sprue

(10) Bromsulphthaleinretention

Die klinische Symptomatik von Immunamyloidosen und sekundären Amyloidosen läßt sich im Wesentlichen folgendermaßen beschreiben:

1) Immunamyloidosen

Eine Nierensymptomatik in Form einer Proteinurie oder eines nephrotischen Syndroms bzw. Symptomen davon wie Hypoproteinämie und Hypercholesterinämie ist die häufigste Manifestation in dieser Gruppe.

Kardiale Symptome, vor allem die kongestive Herzinsuffizienz (bzw. die Dyspnoe als Hinweis darauf) sind zwar nicht so häufig, von der Prognose her jedoch entscheidender als die Nierensymptome. Herzversagen wurde in verschiedenen Veröffentlichungen deutlich häufiger als Todesursache angegeben als Nierenversagen (s.h. Tabelle (2.12)).

Tabelle 2.12: Häufigkeit von kardialen und renalen Todesursachen bei Immunamyloidosen (N = Zahl der Patienten) In Klammern sind die prozentualen Häufigkeiten angegeben.

Literaturhinweis	N	kardial	renal
Kyle, Bayrd (148)	164	50 (30 %)	21 (12 %)
Wright, Calkins (255)	20	10 (50 %)	7 (35 %)
Barth et al (14)	15	4 (27 %)	3 (20 %)

Herz- oder Nierenversagen sind für einen Großteil der Todesfälle verantwortlich.

EKG-Veränderungen, v.a. eine Niedervoltage und Rhythmusstörungen werden häufig beobachtet. Fälle von plötzlichem Herztod können auf die Neigung zu Rhythmusstörungen zurückzuführen sein, vor allem in Verbindung mit einer Digitalistherapie (32, 148).

Zum charakteristischen Bild der Immunamyloidosen gehören, wenn auch mit geringerer Häufigkeit, eine Hepatomegalie, eine Makroglossie, gastrointestinale Symptome, Hämorrhagien der Haut- und der Schleimhäute sowie Karpaltunnelsyndrom und Polyneuropathie.

Zwischen primären und myelomassoziierten Amyloidosen bestehen nach den Ergebnissen von Kyle, Bayrd (148) keine Unterschiede außer eventuell einer größeren Häufigkeit des nephrotischen Syndroms bei primären Amyloidosen. Die Symptome der Amyloidose gehen häufig denen des multiplen Myeloms voraus (32).

2) Sekundäre Amyloidosen

Die Häufigkeit von Proteinurie und nephrotischem Syndrom ist eher noch etwas höher als bei Immunamyloidosen. Die Proteinurie ist Haupt- und Leitsymptom der sekundären Amyloidose (176) und ist als wichtiger Hinweis darauf bei Bestehen einer entsprechenden Grundkrankheit anzusehen (231, 56). In einer von Triger, Joekes (239) veröffentlichten Studie war sie bei 23 von 48 Patienten mit sekundärer Amyloidose Erstsymptom, Ödeme bei 10 Patienten, eine Herzinsuffizienz dagegen nur bei 3 Patienten. Die Nierenamyloidose ist nicht nur von der Häufigkeit, sondern auch von der prognostischen Bedeutung her die wichtigste Manifestation der sekundären Amyloidose. Die Urämie als Folge davon ist, wie aus Tabelle (2.13) hervorgeht, zu einem erheblichen Anteil die Todesursache. Im Gegensatz zu den Immunamyloidosen spielt die Herzinsuffizienz sowohl als Todesursache (Tabelle (2.13)) als auch als Symptom (Tabelle (2.11)) eine untergeordnete Rolle.

Tabelle 2.13: Häufigkeit (in %) von Nierenversagen und Herzversagen als Todesursache bei sekundären Amyloidosen (N = Zahl der Patienten)

Literaturstelle	255	174	71	22	239	25	33
N	18	6	26	23	29	12	53
Nierenversagen (%)	56	50	69	39	62	42	51
Herzversagen (%)	0	33		4	7	9	

238, 25: überwiegend sekundäre Amyloidosen

22: Zusammenstellung von Fällen mit Amyloidose bei Colitis ulcerosa oder Morbus Bechterew aus der Literatur

Die Häufigkeit der Hepatomegalie entspricht nach Tabelle (2.11) in etwa der bei Immunamyloidosen, dagegen wurden Makroglossie, Symptome von Seiten des Gastrointestinaltraktes, Hämorrhagien sowie Karpaltunnelsyndrom oder Polyneuropathie in den angegebenen Studien kaum beschrieben. Die sekundären Amyloidosen bieten also, abgesehen von den Symptomen der Grundkrankheit, ein viel monotoneres klinisches Bild als die Immunamyloidosen.

2.1.2.5. Verlauf und Prognose

a) Immunamyloidosen

In Tabelle (2.14) sind Angaben über Alter, Krankheitsdauer sowie Überlebenszeit zusammengefaßt, die in verschiedenen Arbeiten über primäre und myelomassoziierte Amyloidosen gemacht wurden.

Tabelle 2.14: Mittelwerte für Alter, Krankheitsdauer, Überlebenszeit sowie deren Streuung in verschiedenen Studien über primäre und myelomassoziierte Amyloidosen

	Mittelwerte	Streuung	Literaturhinweise
Alter	55 bis 62 J	44 bis 87 J	170, 33, 123, 255
Krankheitsdauer	18 bis 34 M	1,5 M bis 16 J	83, 170, 236, 147, 33, 123, 255, 212
Überlebenszeit nach der Diagnose	4 bis 15 M	4 bis 34 M	147, 14, 148

(M = Monate, J = Jahre)

Die Krankheit führt im Mittel innerhalb kurzer Zeit zum Tode, andererseits wurden auch sehr langsam fortschreitende Verläufe beobachtet bis zu 16 Jahren Dauer. Die Prognose der myelomassoziierten Amyloidose ist entsprechend der Grundkrankheit schlechter als die der primären Amyloidose. 3 Jahre nach der Diagnose waren nach Kyle, Bayrd (148) noch 25 % der Patienten mit primärer Amyloidose am Leben, dagegen nur 7 % der Patienten mit myelomassoziierter Amyloidose. Nach einer anderen Studie überlebte kein Patient (9 primäre Amyloidosen, 10 myelomassoziierte Amyloidosen) länger als 2 Jahre (32).

b) Sekundäre Amyloidosen

In Tabelle (2. 15) sind Angaben über Alter und Krankheitsverlauf bei sekundären Amyloidosen aufgeführt.

Das Durchschnittsalter ist danach etwas geringer als bei primären Amyloidosen. Der Verlauf der Amyloidose hängt, wie im Folgenden dargestellt wird, von der Grundkrankheit ab.

Tabelle 2.15: Alter, Krankheitsdauer, Dauer der Grundkrankheit bis zur Diagnose der Amyloidose (Induktionszeit) sowie Überlebenszeit nach der Diagnose bei Patienten mit sekundären Amyloidosen

	Mittelwerte	Streuung	Literaturhinweise
Alter	41 bis 59 J	32 bis 84 J	239, 235, 233
Induktionszeit			
- Tbc, eitrige Entzündungen	1 bis 4,3 J	0,5 bis 17 J	58, 231, 139
- c.P. (Erwachsene)	10 bis 17 J	2 bis 32 J	255, 233, 187
- c.P. (juvenile)	5,5 bis 8,2 J	9 M bis 23 J	231, 233
- M. Bechterew	10,7 J	2 bis 19 J	22
- M. Crohn	12,1 J	4 bis 18 J	173
Krankheitsdauer			
- Tbc	4,3 J		56
- Paraplegie	11,3 J		71
- c.P. (Erwachsene)	9,4 J, 22 J		174, 255
- c.P. (juvenile)	6 J		174
Überlebenszeit			
- Tbc	12,4 M		56
- c.P. (Erwachsene)	5 J	1 bis 8 J	
- c.P. (juvenile)	8 J	4 M bis 14 J	223

(M = Monate, J = Jahre)

Bei Patienten mit chronischer Polyarthritis im Erwachsenenalter, mit Morbus Bechterew oder mit Morbus Crohn vergehen im Durchschnitt 10 bis 17 Jahre bis zur Diagnose einer Amyloidose. Die individuelle Streuung ist jedoch sehr breit, in Einzelfällen kann sich die Amyloidose also auch innerhalb kurzer Zeit ausbilden.

Auch bei Patienten mit Paraplegie entsteht die Amyloidose erst nach längerer Krankheitsdauer (71).
Die Tuberkulose sowie chronisch eitrige Erkrankungen führen im Mittel bereits nach 1 bis 4 Jahren zur Amyloidose, in Einzelfällen schon nach einem halben Jahr. In einer größeren Studie über Amyloidose bei Tbc (9) betrug bei geringen Ablagerungen in der Niere die Krankheitsdauer bei 56 % der Patienten weniger als 3 Jahre, bei starken Ablagerungen dagegen nur in 37 %. Insgesamt fällt auch bei diesen Erkrankungen die große individuelle Streuung von 1/2 Jahr bis zu 20 Jahren auf.
Beträchtliche Unterschiede wurden auch für die Überlebenszeit nach der Diagnose gefunden. In der Mehrzahl der Fälle ist die Prognose bei Diagnose einer sekundären Amyloidose ungünstig, nur zu einem geringen Prozentsatz wurden längere Überlebenszeiten beobachtet.

2.2. Nichtsystemische Amyloidablagerungen

In Tabelle (2.16) ist eine Übersicht über verschiedene Formen der nichtsystemischen Amyloidablagerungen gegeben. Es handelt sich dabei nicht um Frühformen der systomischen Amyloidosen, sondern um in Klinik, Pathologie sowie chemischem Aufbau deutlich verschiedene Formen der Amyloidablagerungen. Ausführlichere Darstellungen darüber wurden in verschiedenen Arbeiten gegeben (59, 105, 106, 115).

Tabelle 2.16: nichtsystemische Amyloidablagerungen

Bezeichnung	charakteristische Merkmale	Literatur
senile Amyloidose	Infiltrationen v.a. in Hirnsubstanz, Herzmuskel, Aorta, Langerhans'schen Inseln	215, 256, 59, 66, 115, 129
kardiale Amyloidose		256, 248, 84, 66, 246, 255
- isolierte Vorhofamyloidose	Ablagerung nur in den Vorhöfen klinisch ohne Bedeutung	
- senile kardiale Amyloidose	Ablagerungen in Vorhöfen, Ventrikeln, extrakardial Klinik: Vorhofflimmern, kong. Herzinsuffizienz	
zerebrovaskuläre Amyloidose	zerebrale Plaques zerebrale Amyloidangiopathie	256, 169, 66, 168, 103
Pankreasamyloid	Korrelation mit Altersdiabetes, Korrelation zwischen Schweregrad des Diabetes und Stärke der Ablagerungen	199, 82, 214, 66
lokale Ablagerungen in polypeptidhormonproduzierenden Tumoren (Apudomas)	V.a. in Tumoren mit Produktion von Insulin, Wachstumshormon und Calcitonin	247, 160, 26, 228, 193
Beispiele für Ablagerungen in verschiedenen Organen		
kutane Amyloidablagerungen	papuläre, makuläre, makulopapuläre, noduläre	28, 37
Respirationstrakt		196
Harnblase		166
extramedulläre Plasmozytome		253
Nieren	lokale Ablagerungen in den Tubuli bei Plasmozytom	1, 96, 73
Ösophagus		125
Gaumen, Maxilla		203
Corneaepithel		226
Konjunktiven		55
Gehirn		225

3. Physikalische und chemische Struktur der Amyloidsubstanz

Ausführlichere zusammenfassende Darstellungen über die physikalischen sowie chemischen Eigenschaften der Amyloidsubstanz finden sich in verschiedenen neueren Veröffentlichungen (57, 106, 105, 115, 59). Hier sollen zur Ergänzung der letzten Kapitel nur einige wichtige Ergebnisse aufgeführt werden.
Trotz der unterschiedlichen chemischen Zusammensetzung ist die Ultrastruktur der Amyloidsubstanz bei allen Arten von Amyloidosen ähnlich.
Elektronenmikroskopisch besteht sie aus starren, linearen, nicht verzweigten Fibrillen mit unterschiedlicher Länge und einem Durchmesser von 75 bis 100 Å, die ein filzartiges Maschenwerk bilden (105, 110, 115, 62, 61). Diese Fibrillen sind aus zwei in einem Abstand von 20 Å umeinander gewundenen Filamenten aufgebaut, die von Polypeptidketten mit einer sogenannten "anti parallelen cross-ß-Faltblattstruktur" gebildet werden (64, 85, 109, 61, 62). Die Faltblattkonfiguration ist ein konstantes Merkmal der Amyloidfibrillen. Ihre Unlöslichkeit in physiologischen Medien sowie die Resistenz gegen proteolytische Verdauung ist die Ursache der extrazellulären Ablagerung und damit des klinischen und pathologischen Erscheinungsbildes (105). Die grüne Doppelbrechung im polarisierten Licht nach Kongorot-Färbung ist ebenfalls darauf zurückzuführen.
Die chemische Zusammensetzung ist sehr variabel, jedoch lassen sich die verschiedenen Ausprägungen im Wesentlichen wenigen Grundtypen zuordnen, die in Tabelle (3.1) entsprechend einer neueren Klassifikation aufgeführt sind (59, 103, 159, 106, 105, 31). Zusätzlich sind in dieser Tabelle die chemisch verwandten Serumproteine aufgeführt, die jeweils als Vorläuferproteine des Amyloids angesehen werden.
Amyloid L (AL), das bei den Immunamyloidosen beobachtet wird sowie bei einigen Formen der lokalisierten Amyloidosen wie z.B. der lokalisierten nodulären pulmonalen Amyloidose (184) oder der lokalisierten kutanen Amyloidose (131), ist aus dem variablen Teil von Immunglobulin-Leichtketten oder deren N-terminalen Bruchstücken aufgebaut (106, 115, 112, 113, 234). λ - Ketten haben eine stärkere Tendenz zur Amyloidbildung, ein einheitliches Kennzeichen für die amyloidogenetische Potenz ist jedoch nicht bekannt (59).

Das Amyloidfibrillenprotein A (AA) (MG 8500 Dalton) ist Hauptbestandteil der Amyloidsubstanz in einer anderen großen Gruppe, den sekundären (reaktiven) systemischen Amyloidosen sowie beim familiären Mittelmeerfieber (150). Im Serum ist durch Antiseren gegen AA-Protein ein immunologisch verwandtes Protein, das SAA, mit einem Molekulargewicht von 85 000 bis 120 000 Dalton nachweisbar (151, 22, 209, 92), das mit der HDL-Fraktion assoziiert ist (21, 2, 122). Nach den Ergebnissen der Aminosäuresequenzanalyse ist das AA-Protein vermutlich das aminoterminale Ende des SAA-Moleküls (209).
Nach dem Fibrillenprotein ist regelmäßig eine nicht fibrilläre Komponente mit elektronenmikroskopisch pentagonaler Struktur, die sogenannte P-Komponente, nachweisbar (114, 220, 27). Sie ist identisch mit einem Plasma - α_1 - Glykoprotein SAP (MG 220 000 bis 300 000 Dalton).

Tabelle 3.1: Bisher bekannte Typen von Amyloidfibrillen, verwandte Serumproteine sowie zugeordnete Amyloidosen (159, 103, 31, 106)

Amyloidprotein	verwandtes Serum - protein	Typ der Amyloidose
AL (A_κ, A_λ)	monoklonale Leichtketten	primäre Amyloidosen, myelomassozilierte Amyloidosen, Amyloidosen bei Plasmazellproliferationen, lokalisierte Amyloidosen (bestimmte Formen)
AA	SAA	sekundäre Amyloidosen, familiäres Mittelmeerfieber
AF	Präalbumin	hereditäre Amyloidosen mit Polyneuropathie
AE_t	Proteohormon von Calcitonin	Amyloidose bei medullärem Schilddrüsen - Ca
AE_p	Proteohormon von Insulin	Inselamyloid bei Diabetes mellitus
ASC_1	unbekannt	senile kardiale Amyloidose (SCA)
ASC_2	unbekannt	isolierte Vorhofamyloidose (IAA)

4. Diagnose der Amyloidose

Die Amyloidose kann weder aus der klinischen Symptomatik noch durch Laboruntersuchungen sicher diagnostiziert werden. Als nicht invasives Verfahren steht lediglich der sogenannte Kongorottest zur Verfügung (23, 57, 175). Er wird jedoch heute wegen geringer Empfindlichkeit sowie wegen der Gefahr allergischer Reaktionen (146) kaum mehr angewandt.

4.1. Methoden des histobioptischen Amyloidnachweises

4.1.1. Kongorotfärbung

Amyloidablagerungen färben sich mit Kongorot intensiv rot an. Bringt man die Präparate zwischen zwei gekreuzte Polarisatoren, so sind die Ablagerungen auf Grund ihrer Doppelbrechung intensiv grün gefärbt ("grüne Doppelbrechung"). Bei Betrachtung nur mit dem Polarisator hängt die Farbe von der Richtung der Amyloidfibrillen relativ zur Polarisationsrichtung ab (115). Der Nachweis der gelbgrünen Doppelbrechung gilt als hoch spezifisch für Amyloid (179, 256, 115, 197). Sie entsteht dadurch, daß die Kongorotmoleküle in linearer Anordnung parallel zur Längsachse an die Filamente der Amyloidfibrillen gebunden werden (64, 206), wahrscheinlich durch Wasserstoffbrückenbindung zwischen Aminogruppen des Kongorotmoleküls und OH-Gruppen des Amyloids (197). Die spezifische grüne Doppelbrechung ist nicht von der Aminosäurezusammensetzung abhängig, sondern eine charakteristische Eigenschaft von Fibrillen mit "cross-ß Faltblattstruktur" (108, 109, 105, 64), beispielsweise auch von "cross-ß-Fibrillen", die synthetisch aus Insulin, Glukagon oder Poly- (L-Lysin) erzeugt wurden (109). Auch Fibrillen aus den Corpora amylacea der Prostata, tubuläre Ablagerungen bei Myelomnieren, senile Plaques sowie Alzheimerfibrillen weisen dieses Phänomen auf (109, 137), sogar nicht proteinhaltige Fasern wie Zellulose gleichen polarisationsmikroskopisch sehr stark dem Amyloid (64).
Romhanyi (206) hat ein Verfahren angegeben, mit dem eine Abgrenzung von Amyloid gegen Kollagenfasern möglich ist, die eine falsch positive amyloidähnliche grüne Polarisationsfarbe aufweisen können.
Eine weitere Modifikation der Kongorotfärbung besteht in der Vorbehandlung der Gewebsschnitte mit Kaliumpermanganatlösung (207). Rijswijk et al (204)

konnten zeigen, daß Ablagerungen bei sekundären Amyloidosen dadurch die Affinität zu Kongorot verlieren, während die Ablagerungen bei primären und myelomassoziierten Amyloidosen resistent dagegen sind, was eine einfache histologische Differenzierung ermöglicht.
Neben kollagenen Fasern werden auch elastische Fasern häufig durch Kongorot angefärbt, jedoch ohne grüne Doppelbrechung (197, 115).

4.1.2. Toluidinblau - Färbung

Amyloidablagerungen weisen nach Färbung mit Toluidinblau meistens eine spezifische rote Doppelbrechung auf, im Gegensatz zu Kongorot jedoch in einigen Fällen lediglich eine Metachromasie mit relativ unspezifischer grüner Doppelbrechung (64). Nach den Ergebnissen Coopers (64) beruht die spezifische Reaktion auf einer Bindung an die Amyloidfibrillen ähnlich der Kongorot-Bindung, die unspezifische Metachromasie dagegen auf einer Wechselwirkung mit dem Kohlenhydratanteil des Amyloids.

4.1.3. Methylviolett-, Kristallviolett - Färbung

Färbung mit Methylviolett, besser mit Kristallviolett führt zu einer roten Metachromasie, die durch eine Zunahme der Absorption im kürzeren Wellenlängenbereich nach Reaktion mit Amyloid sowie durch eine entsprechende Abnahme der Absorption im Hauptwellenlängenbereich hervorgerufen wird (115). Die Reaktion ist abhängig von den physikalischen Eigenschaften des Komplexes zwischen Mukopolysacchariden in den Fibrillen wie freie Ladung und Ladungsverteilung (194). Sie ergibt häufig falsch negative Resultate (115).

4.1.4. Thioflavin T -, Thioflavin S - Färbung

Mit Thioflavin T gefärbte Amyloidablagerungen zeigen bei Betrachtung im UV-Licht eine intensive gelbgrüne Floureszenz. In einer Studie über die Eignung als Screeningmethode für Amyloid wies Rogers (205) darauf hin, daß die Methode

zwar keine falsch negativen Resultate ergab, jedoch oft falsch positive, z.B. mit der Elastikaschicht der Arterien, mit Skelettmuskel, roten Blutkörperchen, Fibrin und Schleim. Die Methode hat also eine hohe Sensitivität bei geringer Spezifität.

4.1.5. Färbung mit Phorwhite

Die Färbung mit Phorwhite, ebenfalls eine Fluoreszenzfärbung, ist in ihrer Spezifität der Kongorot-Färbung vergleichbar bei höherer Empfindlichkeit (115).

4.1.6. PAS - Reaktion

Die PAS-Reaktion, die von der Existenz von Mukopolysacchariden abhängig ist, kann in der Mehrzahl der Amyloidablagerungen nachgewiesen werden (107). Wahrscheinlich ist dafür die P-Komponente des Amyloids verantwortlich, ein α_1-Glykoprotein, das etwa 10 % der Amyloidsubstanz ausmacht (107).

4.1.7. Jodreaktion

Die Rosa- bis Purpur- oder Blaufärbung mit starker komplementärer Doppelbrechung ist nach Cooper (64) offenbar auf eine Reaktion mit einem Glykoprotein zurückzuführen, das die Matrix zwischen den beiden Filamenten der Amyloidfibrillen bildet, wobei die Doppelbrechung auf eine lineare Anordnung der Jod-Partikel hinweist. Sie war negativ in den meisten Gewebsproben mit Amyloid der Inselzellen sowie bei synthetisch hergestellten Insulinfibrillen.

4.1.8. Immunperoxidase-Methode

Im Gegensatz zu den genannten Verfahren, die, abgesehen von der Modifikation der Kongorot-Färbung durch Vorinkubation mit Kaliumpermanganat, keine Unterscheidung zwischen den einzelnen Amyloidtypen zulassen, ist die Immunperoxidase-Methode zur Charakterisierung der Amyloidfibrillen durch spezifische Antikörper (Anti-AA, Anti-A_K, Anti-A_λ) geeignet (159, 97, 153). Die Unterscheidungsmöglichkeit ist klinisch wichtig wegen der unterschiedlichen Therapie von primären und sekundären Amyloidosen.

4.2 Vergleich der diagnostischen Bedeutung verschiedener Organbiopsien

Angaben über die Häufigkeit von Ablagerungen in verschiedenen Organbiopsien, wie sie in der Literatur bei Patienten mit gesicherten Amyloidosen angegeben wurden, finden sich in Tabelle (4.1).

Tabelle 4.1: Prozentuale Häufigkeit von Ablagerungen in Organbiopsien bei gesicherten Amyloidosen

(In Klammern: Zahl der Biopsien mit positivem Amyloidnachweis / Gesamtzahl der Biopsien)

Lit	Typ	Niere	Leber	Milz	Rektum	Dü	Gi	Haut	Muskel
212	p		100 % (15/15)				100 % (3/3)	77 % (17/22)	80 % (4/5)
119	p					83 % (5/6)			
148	p	90 %	96 %		84 %	67 %		82 %	
14	p				64 % (7/11)				
17	p, s				87 % (28/32)				
30	s	87 %	<50 %		75 %		<20 %		
187	s	100 % (8/8)			66 % (10/15)	100 % (12/12)	27 % (3/11)		
185	s	100 % (16/16)		100 % (18/18)	64 % (7/11)				
127	fMF				70 % (14/20)				
5	h		0 % (0/3)		96 % (22/23)	33 % (1/3)		87 % (27/31)	75 % (6/8)

Erläuterungen:
Dü = Dünndarm, Gi = Gingiva
Lit = Literaturhinweis Typ = Amyloidtyp
p = primäre oder myelomassoziierte Amyloidose
s = überwiegend sekundäre Amyloidosen
fMF = familiäres Mittelmeerfieber
h = hereditäre Amyloidose mit Polyneuropathie

Die Rektumbiopsie hat eine hohe Nachweiswahrscheinlichkeit (in Tabelle (4.1) beträgt sie 64 bis 96 %), ist einfach durchführbar und nur mit einer geringen Komplikationsrate belastet (233). Sie gilt daher als Methode der Wahl zum Nachweis einer generalisierten Amyloidose (30, 148, 175), allerdings nur bei empfindlichen Nachweismethoden wie Kongorotfärbung und Thioflavin T-Färbung (216). Tausch (233) konnte in 45 % von 177 Rektumbiopsien von Patienten mit chronischer Polyarthritis Amyloidablagerungen finden. Indikationen für die Biopsie waren Proteinurie, Progredienz der Erkrankung mit stark entzündlicher Aktivität oder eine Krankheitsdauer von mehr als 2 Jahren mit Destruktionen. In der überwiegenden Mehrzahl war der Krankheitsprozess bereits weiter fortgeschritten. Seine Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung der Rektumbiopsie in der Diagnose der Amyloidose.

Rein perikollagene Amyloidablagerungen ohne Gefäßbeziehung sind nach Dinges et al (75) in Gingiva, Mundschleimhaut und Rektumschleimhat sehr häufig (in 75 %, 56 % bzw. 33 %). Zum Nachweis einer systemischen Amyloidose ist daher vor allem der Nachweis der Ablagerungen in Arteriolen entscheidend.

Die Biopsie der Dünndarmschleimhaut liefert mit der Rektumbiopsie vergleichbare Resultate, wird jedoch wegen des größeren Aufwandes sehr viel seltener durchgeführt (119, 187).

Neben der Rektumbiopsie gehört vor allem die Nierenbiopsie zu den am häufigsten benutzten Nachweismethoden (172, 157, 30, 148, 145). Ihre Nachweiswahrscheinlichkeit liegt nach Tabelle (4.1) mit 87 bis 100 % höher als die der Rektumbiopsie, andererseits ist sie von einer höheren Komplikationsrate belastet (233).

Das gilt insbesondere auch für die Leber- und Milzbiopsie, da gerade bei Amyloidosen die Blutungsgefahr erhöht ist. Die Nachweiswahrscheinlichkeit wird für die Leber nach Tabelle (4.1) bei primären Amyloidosen mit 96 bzw. 100 % angegeben, bei sekundären Amyloidosen dagegen nur mit weniger als 50 %, für die Feinnadelpunktion der Milz mit 100 % bei sekundären Amyloidosen.

Als weitere Möglichkeit wurde die Feinnadelbiopsie des subkutanen abdominellen Fettgewebes vorgeschlagen (249) mit einer Sensitivität, die der von Rektumbiopsien vergleichbar war.

Angaben über den Amyloidnachweis im Knochenmark finden sich im nächsten Kapitel.

5. Amyloidablagerungen im Knochenmark

5.1. Formen der Amyloidablagerungen im Knochenmark bei Autopsien

Folgende Formen von Amyloidablagerungen in Knochenmark wurden beschrieben (10, 101, 38):

1) Knochenmarksablagerungen im Rahmen einer allgemeinen Amyloidose
   a) diffuse und vaskuläre Ablagerungen
   b) lokale Amyloidanhäufungen
2) lokale Amyloidtumoren ohne Grundkrankheit
3) Ablagerungen in Blastomen

Abgesehen von vaskulären Ablagerungen bei generalisierten Amyloidosen wurden sie, v.a. in der älteren Literatur, als Seltenheit angesehen (38, 101, 163, 10, 143).

5.1.1. Knochenmarksablagerungen im Rahmen einer allgemeinen Amyloidose

a) Diffuse und vaskuläre Ablagerungen

Die Angaben aus der Literatur über die Häufigkeit von Amyloidablagerungen im Knochenmark in Autopsiestudien bei generalisierten Amyloidosen sind in Tabelle (5.1) zusammengefaßt.

Dabei ist vor allem auf die Ergebnisse einer Studie von Briggs (33) hinzuweisen, nach denen diffuse Ablagerungen bei primären Amyloidosen in 38 % existierten, bei sekundären Amyloidosen dagegen nur in 4 %.

Abgesehen von den in Tabelle(5.1) aufgeführten Fällen finden sich in der Literatur nur in Einzelfällen Berichte über diffuse Amyloidablagerungen im Knochenmark (217, 202, 50).

Wie fast alle anderen Organe kann das Knochenmark im Rahmen einer generalisierten Gefäßamyloidose mitbeteiligt sein. Erste Hinweise auf vaskuläre Ablagerungen wurden von Ponfick (192), Ebert (79) und Wichmann (250) gegeben. Auch Gerber (101) ging in seiner Beschreibung eines Falles mit primärer Amyloidose ausführlich auf die massiven Ablagerungen in den Gefäßen des Knochenmarks ein.

Angaben über deren Häufigkeit finden sich dagegen kaum. Dazu gehören, abgesehen von allgemeinen Hinweisen darauf (170, 143), die Studie von Conn, Sundberg (63), nach der rein vaskuläre Ablagerungen immerhin in 7 von 9 Fällen von primärer oder sekundärer Amyloidose vertreten waren sowie die Studie von Rukavina et al (212), nach der in den 18 %, in denen das Knochenmark bei primärer Amyloidose betroffen war, die Ablagerungen vor allem vaskulär waren. Bestätigt werden diese Ergebnisse durch histobioptische Untersuchungen (s.u.).

Tabelle 5.1: Häufigkeit von Ablagerungen im Knochenmark bei generalisierten Amyloidosen.

N_g = Zahl der untersuchten Proben

N_a = Zahl der Proben mit Ablagerungen

% = N_a / N_g x 100

Literaturstelle	Typ	N_g	N_a	%	Verteilung
212	p	61		18	Gef, diff
63	p, s	9	1	11	diff
			7	78	Gef
83	p	48	5	11	diff
170	p	50	5	10	diff
33	p	13	5	38	diff
	s	23	1	4	diff
158	p	16	2	12	Gef, diff
143	p	24	2	8	diff
251	p, MM	24	5	21	?
232	p	5	1	20	diff
gesamt		273	45	13	

p = primäre Amyloidose, MM = myelomassoziierte Amyloidose,
s = sekundäre Amyloidose, Gef = Ablagerungen in Gefäßen,
diff = diffuse Ablagerungen

b) Lokale Ablagerungen bei generalisierten Amyloidosen

Neben diffusen wurden öfters lokale tumorartige Amyloidablagerungen beobachtet, die zur Knochendestruktion führen. So wird in vier Arbeiten (143, 243, 99, 121) von einer vollkommenen Zerstörung des Hüftgelenks bzw. des Schenkelhalses durch Ersatz des Knochengewebes durch Amyloid berichtet mit dadurch bedingter pathologischer Fraktur. In keinem der genannten Fälle war eine Grundkrankheit bekannt. Klinisch waren neben der pathologischen Fraktur die Symptome einer generalisierten Amyloidose führend. Verschiedene frühere Veröffentlichungen geben ebenfalls Beispiele für lokale Amyloidablagerungen bei generalisierten Amyloidosen ohne Grundkrankheit an (80, 254, 182).

Abgesehen von den idiopathischen Amyloidosen kommen vor allem Plasmozytome als Ursache dafür in Frage.

5.1.2 Lokale Amyloidtumoren ohne Grundkrankheit

Lokale Amyloidablagerungen ohne Grundkrankheit kommen als seltene Form der Amyloidose vor. Beschrieben wurden sie von Hedrén (124), Mandl (167), Bürgi (38), Bauer und Kuzma (19). Knochenamyloidgeschwülste entwickeln sich langsam, führen zu Knochendestruktionen, eventuell zu Kompressionserscheinungen, z.B. zu Hirndruck durch eine Amyloidgeschwulst des Scheitel- und Stirnbeins im Fall Bürgi's.

5.1.3 Ablagerungen in Blastomen

In ausführlichen Literaturstudien haben Magnus-Levy (163, 164) 5 Fälle und Dahlin, Dockerty (70) 8 Fälle mit gleichzeitig systemischen und intramyelomatösen Amyloidablagerungen beschrieben. Aus der neueren Literatur ist eine Arbeit von Fadell, Morris (87) (ausgedehnte Amyloidablagerungen in einem Tumor im Sternum aus unreifen Plasmazellen) und von Kavanaugh (138) (Leichtkettenmyelom mit starken Amyloidablagerungen im Schenkelhals, die zur pathologischen Fraktur führten, Amyloidarthropathie, ausgedehnte Ablagerungen im Knochenmark) zu erwähnen.

Lokale Amyloidablagerungen bei Plasmozytomen kommen sowohl innerhalb des Myeloms vor, wodurch eine myelomatöse Natur des Tumors verschleiert werden kann (162), als auch als Amyloidtumoren außerhalb des Myeloms.
Beispiele dafür finden sich in den Studien von Magnus-Levy (163, 164) und Dahlin, Dockerty (70) sowie in Arbeiten von Dünner (76), Lowell (162), Bayrd (20) sowie bei Castleman, Kibbee (48). In 66 chirurgisch excidierten Myelomen wurden sie immerhin in 14 Fällen gefunden (70).
Beide Formen können zusammen vorkommen wie in einem von Rosenblum und Kirshbaum (208) veröffentlichten Fall mit Veränderungen in Rippen und Sternum ähnlich metastatischen osteomyelitischen Neoplasmen, die zum Teil durch eine tumorähnliche Amyloidose des Knochenmarks hervorgerufen wurde, zum Teil durch Myelomgewebe mit Amyloidinfiltration.

5.2 Nachweis von Amyloid in Knochenmarksbiopsien

Während die Biopsie von Rektum und Niere allgemein in der Diagnose der systemischen Amyloidose angewandt wird, spielt die Biopsie des Knochenmarks bisher eine geringe Rolle.
Die Tabellen (5.2) und 5.3) geben eine Übersicht über die Ergebnisse.

Tabelle 5.2: Häufigkeit von im Knochenmark nachweisbaren Amyloidablagerungen bei histobioptisch oder autoptisch gesicherten Amyloidosen (Erläuterungen im Anschluß an Tabelle 5.3)

Literatur	Typ	N_b	N_a	%	Meth	Amyloidnachweis
212	p	16	0	0	?	A
147	p, m	44	0	0	?	A, B
149	p, m	66	28 16	42 24	H Z	B (v=19, n=7)
123	p, m	11	0	0	Z	A, B
14	p	11	7	.64	?	B
148	p, m	103		46	?	B

Tabelle 5.3: Fälle mit prämortaler Diagnose von Amyloid im Knochenmark (Erläuterungen im Anschluß an die Tabelle)

Literatur	Typ	N_a	Meth	Amyloidnachweis
63	p, s	5 3	H Z	A, B (v=1, n=2)
144	p,m,s	13 2	H Z	B (v=5, n=7)
240	m	1	Z	A
195	m	1	Z	A
195	m	1	Z	B (v)
10	m	1	H	B (v)
78	p	1	H	B (v)
257	?	1	H	B (n)
227	p	1	Z	B
227	m	1	Z	B
60	p	1	H	B

Erläuterungen zu Tabelle (5.2) und (5.3):

p = primäre Amyloidose, s = sekundäre A., M = myelomassoziierte A.

N_b = Zahl der Knochenmarksbiopsien

N_a = Zahl der Knochenmarksbiopsien mit Amyloid

% = Prozentsatz der amyloidpositiven Knochenmarksbiopsien

Meth (Nachweismethode): H = histologisch (Schnittpräparat)
Z = zytologisch (Ausstrich)

Amyloidnachweis (sonstige Formen des Amyloidnachweises):
A = Autopsie, B = andere Organbiopsien
v = Zahl der vor der Knochenmarksbiopsie gesicherten Amyloidosen
n = Zahl der nachträglich gesicherten Amyloidose

Diese Übersicht läßt folgendes erkennen:

1) Vergleich zwischen histologischen Präparaten und Ausstrichpräparaten:
Der Vergleich der Nachweiswahrscheinlichkeit zeigt deutlich die Überlegenheit des Amyloidnachweises in Knochenmarksschnitten gegenüber Knochenmarksausstrichen (149, 144, 63). Von 13 Patienten einer Studie mit Amyloid

im histologischen Präparat (144) hatten nur 2 Amyloidablagerungen im Ausstrich, in 2 weiteren Studien nur 3 von 5 Patienten (63) bzw. 16 von 28 Patienten mit Ablagerungen im histologischen Präparat (149), und zwar überwiegend nur bei Existenz von interstitiellen Ablagerungen. Gerade vaskuläre Ablagerungen sind jedoch bei generalisierten Amyloidosen die häufigste Manifestation. Die Nachweiswahrscheinlichkeit in histologischen Präparaten hängt also wesentlich von der Zahl der angeschnittenen Gefäße ab.

2) Häufigkeit von Amyloidablagerungen in der Knochenmarksbiopsie bei gesicherten Amyloidosen:
Angaben dazu wurden in 6 Veröffentlichungen gemacht. In 3 davon wurden keine Ablagerungen im Knochenmark registriert. Dabei handelt es sich in einem Fall um eine ältere Fallstudie (212), in einem Fall wurden nur Knochenmarksausstriche untersucht (123). In den übrigen Arbeiten betrug die Häufigkeit von Amyloidablagerungen im Knochenmark 42 bis 64 %; sie liegt also im Durchschnitt niedriger als die Amyloidhäufigkeit im Rektum- oder Nierenbiopsien (s.h. Tabelle (4.1)).

3) Bedeutung der Knochenmarksbiopsie in der Diagnose der Amyloidose:
Die Knochenmarksbiopsie wurde bisher nicht systematisch zur Diagnose der Amyloidose eingesetzt. Sie führte jedoch nicht selten zur zufälligen Entdekkung einer Amyloidose. Von den 66 von Kyle et al (149) angegebenen Amyloidosefällen wurden immerhin 7 zuerst aus den Knochenmarksablagerungen diagnostiziert, ebenso 7 der 13 Fälle aus einer Studie von Krause (144). Bei 5 von Conn, Sundberg (63) angegebenen Fällen war die Diagnose in einem Fall bereits vorher gesichert, in 2 Fällen wurde sie nachträglich durch Biopsie bzw. Autopsie bestätigt, in 2 Fällen beruhte sie ausschließlich auf dem Knochenmarksbefund.
Weitere Beispiele, in denen die Diagnose zuerst nach dem Knochenmarksbefund gestellt wurde, wurden von Trubowitz (240), Propp et al (195) und Yoshikawa et al (257) angegeben, in den anderen in Tabelle (5.2) und (5.3) genannten Fällen hat sie einen wichtigen Beitrag zur Diagnose geliefert. Cohen et al (60) haben die Knochenmarksbiopsie auch zur Verlaufskontrolle einer primären Amyloidose bei Chemotherapie benutzt. Auf Grund der einfachen Durchführbarkeit und der sehr geringen Komplikationsgefahr ist sie dazu gut geeignet.

Tosato, Fagiolo (238) fanden unter 28 Patienten mit einer M-Komponente im Serum oder im Urin eine auffallend große Häufigkeit von Amyloidablagerungen im Knochenmarksausstrich, nämlich in insgesamt 53,5 %, bei Plasmozytom sogar 60 %. Leichtketten-Paraproteine waren häufiger mit Ablagerungen verbunden (9 von 13) als komplette monoklonale Immunglobuline (6 von 15). Bis auf 2 Fälle waren Ablagerungen im Knochenmark immer mit einer Leichtketten-Paraproteinurie assoziiert. Allerdings beruhen die Ergebnisse auf der Thioflavin T-Färbung, die bekanntlich sehr empfindlich, dagegen wenig amyloidspezifisch ist.

5.3 Veränderungen im Knochenmark bei Amyloidablagerungen

Es wurde bereits erwähnt, daß bei generalisierten Amyloidosen Ablagerungen im Knochenmark vor allem in den Gefäßwänden auftreten.
In 20 von 28 amyloidpositiven Histobiopsien in einer Studie von Kyle et al (149) waren die Gefäße betroffen, in 19 von 28 Fällen das Interstitium. In den 13 von Krause (144) untersuchten Histobiopsien waren die Ablagerungen 7 mal rein vaskulär, 4 mal rein extravaskulär und 2 mal sowohl vaskulär als auch extravaskulär. Auch Conn, Sundberg (63) haben überwiegend vaskuläre Ablagerungen beschrieben, Limas et al (156) gaben als Lokalisation in 3 Fällen die kleinen Gefäße, in 2 Fällen die Umgebung von Plasmazellen an. In Tabelle (5.4) sind die Häufigkeiten von vaskulären und extravaskulären Ablagerungen dieser Arbeiten gegenübergestellt.

Tabelle 5.4: Absolute Häufigkeit von vaskulären und extravaskulären Ablagerungen im Knochenmark. (N_a = Zahl der Präparate mit Amyloidablagerungen, vask = rein vaskuläre Ablagerungen, extravask = rein extravaskuläre Ablagerungen

Literatur	N_a	vask	extravask	vask. + extravask
144	13	7	4	2
149 (1)	28	9	8	11
63	8	7	1 (2)	
156	5	3	2	
gesamt	54	26	15	13

(1) errechnet aus den Angaben: Gefäßablagerungen: 20,
extramurale Ablagerungen: 19
gesamt: 28

(2) fraglich

Nach Conn, Sundberg (63) sind Ablagerungen in den Gefäßen das früheste Stadium der Knochenmarksamyloidose. Deren Stärke schwankt zwischen minimalen Ablagerungen in der Media, die nur durch spezielle Färbungen sichtbar gemacht werden können, bis zu sehr intensiven mit Verdickung der Gefäßwand und Lumeneinengung (149, 144, 63). Von den Gefäßen aus breiten sich die Ablagerungen entlang der Retikulinfasern ins perivaskuläre Bindegewebe aus und fließen zu größeren Massen zusammen, wobei Bereiche mit totaler Verdrängung des Parenchyms durch Amyloid und Bereiche mit normalem Mark direkt nebeneinander liegen (63).

Extravaskuläre Ablagerungen variieren zwischen kleinen im Markraum verteilten Herden und massiver Infiltration mit Einschluß von Markzellen und Verdrängung des Knochenmarks (101, 10, 149), eventuell sogar mit Zerstörung des Knochens (143, 99, 243, 121).

Häufiger wurde beobachtet, daß interstitielle Amyloidablagerungen von Fremdkörperriesenzellen oder Makrophagen umgeben sind (149, 10, 60). Besonders bei Amyloidtumoren, die mit der Bildung von kleinscholligen Amyloidablagerungen beginnen (167, 95), sind häufig Abbauvorgänge in Form von Fremdkörperriesenzellen zu erkennen, die die Amyloidschollen umlagern (95, 167, 70, 124, 38, 19, 254). Dahlin, Dockerty (70) konnten z.B. in 8 von 14 chirurgisch exzidierten Myelomen Fremdkörperriesenzellen finden, die zum Teil Amyloideinschlüsse enthielten, zum Teil war auch in den Myelomzellen eine homogene Substanz mit schwach positiver Amyloidfärbung zu finden.

Auf eine Beziehung zwischen Amyloid und polymorphkernigen Leukozyten hat Trubowitz (240) hingewiesen, der Ablagerungen sowohl intrazellulär als auch in der Umgebung dieser Zellen beobachtete.

Neben Fremdkörperriesenzellen sind vor allem Plasmazellen in einer engen Beziehung zu interstitiellen Amyloidablagerungen gefunden worden. So haben Conn, Sundberg (63) neben einer leichten bis mäßigen Plasmazellvermehrung auf wolkige Strukturen in der Peripherie des Zytoplasmas einiger Plasmazellen hingewiesen und die Vermutung geäußert, daß Plasmazellen die Quelle dieser Substanz sind. Limas et al (156) beschrieben in 2 von 35 Fällen mit multiplem Myelom Amyloidablagerungen in der Umgebung von Plasmazellen, in 22 der 28 von Kyle et al (149) beschriebenen Fälle mit Knochenmarksablagerungen war der Plasmazellengehalt höher als 5 %, dagegen nur in 16 von 32 Fällen ohne

Knochenmarksamyloidose. Auch in den von Propp et al (195) und Yoshikawa et al (257) angegebenen Fällen waren Ablagerungen im Knochenmark mit einer Plasmozytose verbunden, abgesehen davon natürlich in Fällen mit multiplem Myelom.

Cohen et al (60) haben bei der Verlaufsbeobachtung eines Patienten mit primärer Amyloidose eine Beziehung der Plasmazellen und retikuloendothelialen Zellen zur Amyloidbildung beobachtet. Diese sollen eine Rolle sowohl in der Bildung als auch im Abbau von Amyloid spielen. Andererseits kommen jedoch auch häufiger Knochenmarksablagerungen ohne begleitende Plasmozytose vor, wie in der Studie von Krause (144), nach der nur in 2 von 7 Fällen mit Knochenmarksbeteiligung bei primärer Amyloidose die Zahl der Plasmazellen erhöht war, darunter auch interstitielle Ablagerungen.

6. Methoden

6.1 Biopsiematerial

In dieser Studie wurden insgesamt 106 Beckenkammbiopsien, bei denen die Erstbefundung entweder die Diagnose oder den Verdacht auf eine Amyloidose ergeben hatte oder bei denen bereits vorher durch histobioptische Untersuchungen oder einen pathologischen Kongorot-Test die Amyloidose gesichert war, nochmals revidiert. Im Zeitraum, aus dem diese Präparate stammen, waren im Institut insgesamt ca. 26 000 Knochenmarksschnitte untersucht worden.

Es handelte sich dabei um 37 Biopsien, die mit der Myelotomietechnik (42, 44) und um 69 Biopsien, die mit anderen Methoden aus dem vorderen bzw. rückwärtigen Beckenkamm entnommen worden waren.
Zur Auswertung gelangten 3 µm dicke Schnittpräparate, die nach Einbettung in Methacrylsäure-Methylester angefertigt und nach Herauslösen des Einbettungsmediums unentkalkt mit Gallaminblau-Giemsa gefärbt worden waren (42, 43, 44). Zur zusätzlichen Beurteilung wurde die Färbung nach Gömöri zur Darstellung der Fasern, die Turnbullblau - Färbung zur Darstellung siderinhaltiger Zellen sowie die PAS-Färbung herangezogen.
In 99 Fällen waren amyloidverdächtige Ablagerungen vorhanden; davon war in 29 Fällen die Diagnose durch weitere Organbiopsien gesichert. Bei 7 Patienten lag eine gesicherte Amyloidose ohne Ablagerungen im Knochenmark vor.
Die aus den Veränderungen im Knochenmark gestellte Verdachtsdiagnose auf Amyloidose beruhte auf dem Nachweis von basophilen Ablagerungen in der Gefäßwand, die deren Struktur zerstören oder entsprechenden interstitiellen Ablagerungen im mit Gallaminblau-Giemsa gefärbten Präparat (44a). Die vorhergegangenen Beobachtungen hatten gezeigt, daß die Lokalisation der Ablagerungen und ihre Beziehungen zu den Gewebsstrukturen im nach Giemsa gefärbten Semidünnschnittpräparat den sogenannten amyloidspezifischen Färbungen wie Kongorot, Thioflavin T oder Methylviolett, die in Einzelfällen nachträglich angefertigt worden waren, überlegen war.
Diese Ablagerungen zeigten häufig eine positive PAS-Reaktion.

6.2. Histologische Auswertung der Präparate

In die Auswertung wurden folgende Veränderungen im Knochenmarksschnitt aufgenommen:

1) amyloidverdächtige Ablagerungen im Knochenmarksschnitt

   a) quantitative Bestimmung der Zahl der Arterien und Arteriolen mit basophilen Proteinablagerungen sowie der Gesamtzahl der Arterien und Arteriolen im Präparat

   b) Ausdehnung der Ablagerungen in der Gefäßwand. Sie wurde in folgende Stärkegrade eingeteilt:

      Stärkegrad I : diskrete Ablagerungen

      Stärkegrad II : mäßig starke Ablagerungen, die an einer Stelle des Gefäßumfangs konzentriert sind

      Stärkegrad III : mäßig starke Ablagerungen, die gleichmäßig über den Umfang verteilt sind

      Stärkegrad IV : sehr ausgedehnte Ablagerungen

   c) qualitative Aussage darüber, welche Strukturen der Gefäßwand (Intima, Media, Adventitia, perivaskulär) vor allem von den Veränderungen betroffen sind

   d) qualitative Aussage darüber, ob Periost oder angrenzendes Muskel- oder Fettgewebe betroffen sind

   e) qualitative Aussage über die Existenz von Ablagerungen in arteriellen Kapillaren

   f) qualitative Aussage über die Existenz von interstitiellen Ablagerungen

2) unspezifische Knochenmarksreaktionen

   Die Zahl siderinspeichernder Makrophagen (in Turnbullblau-Färbung) sowie der Gewebsmastzellen wurde quantitativ bestimmt durch Auszählen über 10 Gesichtsfelder bei 250-facher Vergrößerung und auf die Zahl/mm² umgerechnet.

Folgende zusätzliche Knochenmarksveränderungen wurden qualitativ ausgewertet:

- perivaskuläre Plasmazellvermehrung (palisadenartige Anordnung von Plasmazellen entlang den arteriellen Kapillaren)
- diffuse Plasmazellvermehrung (kleine Gruppen von Plasmazellen bis hin zu ausgeprägten Infiltrationen bei Plasmozytom)
- herdförmige oder diffuse Lymphozytenvermehrung
- Fibrose (vaskulär oder interstitiell)
- Eosinophilie

3) spongiöser Knochen, Fettgewebe

Der prozentuale Anteil von Spongiosa und Fettgewebe an der Schnittfläche wurde nach dem Punktezählverfahren mit der Zeiss-Integrationsplatte I, einem Netz aus 25 Punkten, bestimmt (72, 128). Je Präparat wurden 200 Punkte ausgezählt, wobei nur Präparate mit entsprechender Größe ausgewertet wurden.

7. Ergebnisse

7.1. Beschreibung der Ablagerungen im Knochenmark

In den nach Gallaminblau-Giemsa gefärbten Knochenmarksschnitten waren in den Gefäßwänden drei verschiedene Strukturformen von Proteinablagerungen zu unterscheiden, die folgendermaßen beschrieben werden können:

Strukturform 1: stark basophile Ablagerungen, deren Dichte vom Zentrum zum Rand hin abnimmt, wodurch eine typische wolkige Struktur entsteht. Die Zellen der Gefäßwand werden auseinandergedrängt, stärkere Ablagerungen führen schließlich zu einer völligen Zerstörung der Gefäßwandstruktur

Strukturform 2: basophile Ablagerungen, die sich heller als Ablagerungen der Strukturform 1 anfärben; die Dichte ist homogener

Strukturform 3: stark basophile Ablagerungen, die bandartig zwischen den Zellen der Gefäßwand liegen

Die Differenzierung ist insofern von Bedeutung, als sie, wie noch gezeigt wird, unterschiedliches Gewicht in der Diagnose der Amyloidose besitzen.

Interstitielle Ablagerungen hatten wie die Ablagerungen der Strukturform 1 eine wolkige Struktur, ihre Stärke schwankte zwischen geringen verstreut liegenden Herden bis zu großen zusammenhängenden Gebieten mit massiven Ablagerungen.

7.2 Diagnosen, klinische Symptomatik bei den verschiedenen Strukturformen der Proteinablagerungen

7.2.1. Diagnosen

In Tabelle (7.1) und Abbildung (7.1. a, b) ist die Häufigkeit der klinischen Diagnosen, die bei den beschriebenen Strukturformen gefunden wurde, dargestellt.

Bakterielle Entzündungen, nicht-bakterielle Entzündungen, Neoplasien, familiäres Mittelmeerfieber sowie die Sarkoidose können Ursache für die Bildung von Typ AA-Amyloid sein, Plasmozytom und Paraproteine für die Bildung von Typ AL-Amyloid (Immunamyloid). Unter der Gruppe "sonstige Krankheiten" sind solche zusammengefaßt, die nicht als Ursache für die Amyloidbildung in Frage kommen.

Bei Ablagerungen der Strukturform 1 war in 14 Fällen, bei der Strukturform 2 in 8, bei der Strukturform 3 in 2 Fällen keine Zuordnung zu Krankheiten möglich, die als Ursache für eine Amyloidose in Frage kommen.

Es fällt auf, daß bei Patienten mit Ablagerungen der Struktur 1 die Häufigkeit der Diagnose "gesicherte Amyloidose" sowie "nephrotisches Syndrom" deutlich höher liegt als bei Ablagerungen der Struktur 2 oder 3 ($\alpha < 0{,}001$ nach dem χ^2-Test).

Präparate mit interstitiellen Ablagerungen hatten stets auch vaskuläre Ablagerungen der Strukturform 1, sie sind also in Spalte 1 der Tabelle (7.1) mit enthalten. In Spalte 4 sind sie getrennt aufgeführt. Dabei wird deutlich, daß bei Patienten mit der Diagnose "primäre Amyloidose" fast in allen Fällen interstitielle Ablagerungen im Knochenmark vorhanden waren.

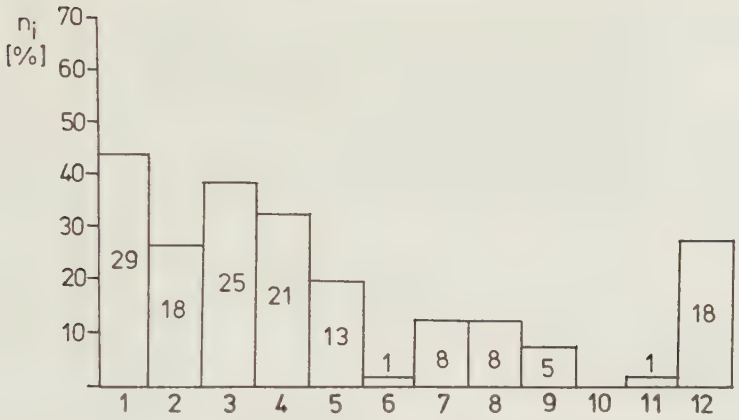

Abbildung 7.1 a: relative Häufigkeit n_i verschiedener Diagnosen bei Patienten mit Ablagerungen der Strukturform 1

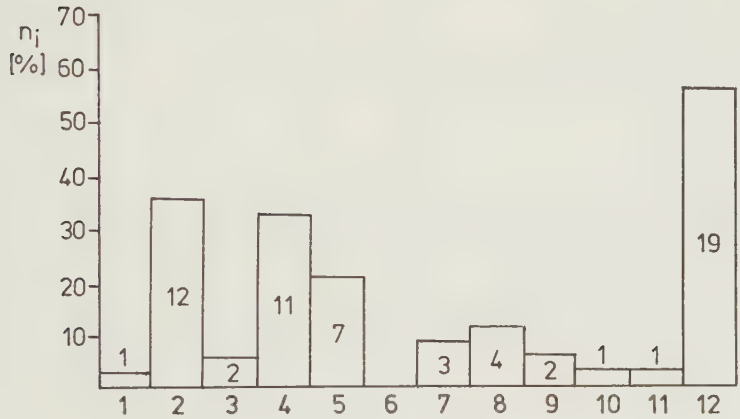

Abbildung 7.1 b: relative Häufigkeit n_i verschiedener Diagnosen bei Patienten mit Ablagerungen der Strukturform 2 oder 3

Erläuterungen zu den Abbildungen 7.1 a und b:

$$n_i = \frac{\text{Zahl der Patienten mit der Diagnose } i}{\text{Gesamtzahl der Patienten}} \times 100$$

1 = gesicherte Amyloidose
2 = chronische Niereninsuffizienz
3 = nephrotisches Syndrom
4 = bakterielle Entzündung
5 = nicht-bakterielle Entzündung
6 = familiäres Mittelmeerfieber
7 = Plasmozytom
8 = Paraproteinose
9 = Neoplasien (außer 7)
10 = Sarkoidose
11 = Antikörpermangel
12 = sonstige Diagnosen

Innerhalb der Balken ist die jeweilige absolute Häufigkeit angegeben

Tabelle 7.1: Häufigkeit verschiedener Diagnosen bei den einzelnen Strukturformen der Ablagerungen im Knochenmark
St 1 bis St 3 = Strukturform 1 bis 3 (Gefäßablagerungen)
int = interstitielle Ablagerungen
St 0 = keine Knochenmarksablagerungen bei gesicherter Amyloidose
(Beschreibung der Strukturformen s.h. S. 51)
N = Zahl der Patienten

Diagnosen	St 1 (N=66)	St 2 (N=23)	St 3 (N=10)	St 0 (N=7)	int (N=12)
1. gesicherte Amyloidose	29	0	1	7	7
primäre Amyloidose	6	0	0	1	5
2. chronische Niereninsuffizienz	18	9	3	2	0
3. nephrotisches Syndrom Proteinurie < 3,5 g/d	25	1	1	2	0
4. bakterielle Entzündungen (gesamt)	21	11	0	0	0
Tuberkulose	7	3	0	0	0
chronische Osteomyelitis	2	1	0	0	0
chron. eitrige Tonsillitis	2	1	0	0	0
chron. rezidivierende Pyelonephritis	6	3	0	0	0
rezidivierende Bronchitis	3	1	0	0	0
Ulkus	1	2	0	0	0
5. nicht-bakterielle Entzündungen (ges.)	13	5	2	1	1
Vaskulitis	1	0	0	0	0
Polymyositis	1	0	0	0	1
Periarteriitis nodosa	1	0	0	0	0
Morbus Crohn	1	0	1	0	0
chronische Polyarthritis	6	1	1	1	0
chronisch aggressive Hepatitis	1	0	0	0	0
Morbus Bechterew	0	1	0	0	0
chronische Glomerulonephritis	2	2	0	0	0
immunologische Systemerkrankung	0	1	0	0	0
6. familiäres Mittelmeerfieber	1	0	0	0	0
7. Plasmozytom	8	0	3	0	3
8. Paraproteine	8	3	1	3	1
9. Neoplasmen	5	1	1	0	0
Non-Hodgkin-Lymphom	2	1	0	0	0
Carcinome	3	0	0	0	0
malignes Histiozytom	0	0	1	0	0
10. Sarkoidose	0	1	0	0	0
11. Antikörpermangel	1	1	0	1*	0

Tabelle 7.1: Häufigkeit verschiedener Diagnosen bei den einzelnen Strukturformen der Ablagerungen im Knochenmark (Fortsetzung)

Diagnosen	St 1	St 2	St 3	St 0	int
12. sonstige Krankheiten	17	15	4	0	0
Diabetes	3	5	1	0	0
Anämie	6	5	1	0	0
Asthma bronchiale	2	1	0	0	0
Struma	3	0	0	0	0
Nephrolithiasis	1	0	0	0	0
Nierendysplasie	1	0	0	0	0
Osteopathie	0	2	1	0	0
Prostataadenom	0	1	0	0	0
Panzytopenie	1	1	0	0	0
Z.n. 2/3 Resektion des Magens	0	0	1	0	0
keine Zuordnung zu typischen Krankheiten möglich	14	8	2	0	3

* = Agammaglobulinämie

7.2.2. Symptomatik

Die Häufigkeit von klinischen Symptomen, die beobachtet wurden, ist in Tabelle (7.2) aufgeführt. In der Mehrzahl handelt es sich um unspezifische Symptome.

Neben der Proteinurie ist die Hepatomegalie bei Ablagerungen der Struktur 1 deutlich häufiger als bei Ablagerungen der Struktur 2 oder 3 ($\alpha < 0{,}025$ nach dem χ^2-Test).

Eine Kombination von Symptomen wie bei einem Vollbild der Amyloidose war nur in einem Fall vorhanden (bei einem Patienten ohne Ablagerungen im Knochenmark), allerdings wurden Kombinationen von Symptomen, die den Verdacht auf eine Amyloidose nahelegen, vor allem Proteinurie, Hepatomegalie, kardiale und gastrointestinale Symptome häufiger beobachtet. In Tabelle (7.3) sind die Häufigkeiten dafür angegeben.

Tabelle 7.2: Häufigkeiten klinischer Symptome bei den verschiedenen Strukturformen von Proteinablagerungen (Beschreibung s.h. S. 51)
St 1 bis St 3 = Strukturform 1 bis 3
St 0 = gesicherte Amyloidose ohne Knochenmarksablagerungen
N = Zahl der Patienten

Symptome	St 1 (N=66)	St 2 (N=23)	St 3 (N=10)	St 0 (N=7)
EKG-Veränderungen (gesamt)	18	5	0	4
periphere Niedervoltage	2	0	0	2
Erregungsleitungsstörungen	7	2	0	1
Erregungsrückbildungsstörungen	9	2	0	1
Extrasystolen	0	1	0	0
Herzinsuffizienz	9	5	2	0
Proteinurie > 3,5 g/d	25	1	1	2
< 3,5 g/d	8	3	1	0
Ödeme	13	1	0	1
Gewichtsverlust	12	5	1	2
Durchfälle	4	1	0	2
Übelkeit, Erbrechen	5	2	1	0
Appetitlosigkeit	7	2	0	0
Schwäche, Müdigkeit	12	5	1	1
rezidivierendes Fieber	9	0	0	1
Oberbauchbeschwerden	7	0	0	1
Polyneuropathie	4	1	0	0
Makroglossie	1	0	0	0
Vollbild der Amyloidose	0	0	0	1
Karpaltunnelsyndrom	1	0	0	1
Hepatomegalie	29	4	3	1
Splenomegalie	9	1	0	0
ohne Symptome	8	8	4	1
Fälle mit mindestens einem der angegebenen Symptome	58 (88 %)	15 (65 %)	6 (60 %)	6 (86 %)

Tabelle 7.3: absolute Häufigkeit von Symptomkombinationen bei Ablagerungen im Knochenmark.
P = Proteinurie, H = Hepatomagalie
K = kardiale Symptome, G = gastrointestinale Symptome

	Ablagerungen der Strukturform 1		Ablagerungen der Strukturform 2/3 (N=33)
	gesicherte Amyloidose (N=29)	Verdacht auf Amyloidose (N=37)	
P	5	5	4
P + G	2	1	0
P + K	0	2	2
P + G + K	1	0	0
P (gesamt)	8	8	6
H	2	3	2
H + G	0	3	3
H + K	0	4	1
H + G + K	0	0	1
H (gesamt)	2	10	7
P + H	3	0	0
P + H + G	5	0	0
P + H + K	2	1	0
P + H + G + K	4	2	0
(P + H) (gesamt)	14	3	0

7.3. Einteilung in Krankheitsgruppen

Wie bereits bekannt, kann man bei systemischen Amyloidosen auf Grund der Aminosäuresequenz zwischen Amyloid vom Typ AA und vom Typ AL unterscheiden (s.h. S. 32, 33). Da eine Beziehung zwischen der Grundkrankheit und dem Typ der Amyloidose besteht, wurde folgende Einteilung vorgenommen:

Gruppe AA: Patienten mit Krankheiten, die mit Typ AA-Amyloid assoziiert sind, also chronische bakterielle Entzündungen, nicht bakterielle Entzündungen, familiäres Mittelmeerfieber, Neoplasien, Sarkoidose

Gruppe AL: Patienten mit Krankheiten, die mit Typ AL-Amyloid assoziiert sind, also Plasmozytom, Paraproteinosen, Agammaglobulinämie sowie die primäre Amyloidose

Gruppe O: Patienten, bei denen keine typischen Grundkrankheiten bekannt waren

Gruppe AA/AL: Patienten mit Krankheiten sowohl aus Gruppe AA als auch aus der Gruppe AL

In Tabelle (7.4) ist die Häufigkeit einzelner Grundkrankheiten innerhalb der Krankheitsgruppen angegeben.

Tabelle 7.4: absolute Häufigkeit der Grundkrankheiten innerhalb der Krankheitsgruppen bei den verschiedenen Strukturformen der Proteinablagerungen im Knochenmark (Beschreibung s.h. S. 51)
St 1 bis St 3 = Strukturform 1 bis 3
St 0 = Amyloidose ohne Ablagerungen im Knochenmark

Krankheitsgruppe	Diagnosen	St 1	St 2	St 3	St 0
AA	bakterielle Entzündungen	11	7	0	0
	nicht-bakterielle Entzündungen	9	3	2	1
	bakterielle + nicht-bakterielle Entzündung	3	1	0	0
	Carcinome	3	0	0	0
	Non-Hodgkin-Lymphom	2	1	1	0
	familiäres Mittelmeerfieber	1	0	0	0
AL	primäre Amyloidose	6	0	0	1
	multiples Myelom	8	0	4	0
	Paraproteinosen	6	2	1	4
	Agammaglobulinämie	0	0	0	1

Abbildung (7.2) zeigt die prozentuale Verteilung der Krankheitsgruppen AA, AL, AA/AL, O bei den verschiedenen Strukturformen der Proteinablagerungen im Knochenmark.

Zwischen den Ablagerungen der Struktur 1 und der Struktur 2 oder 3 sind keine wesentlichen Unterschiede erkennbar. Auffallend ist dagegen, daß fast alle Präparate, in denen bei gesicherter Amyloidose keine Proteinablagerungen im Knochenmark vorhanden waren, aus der Gruppe AL stammten.

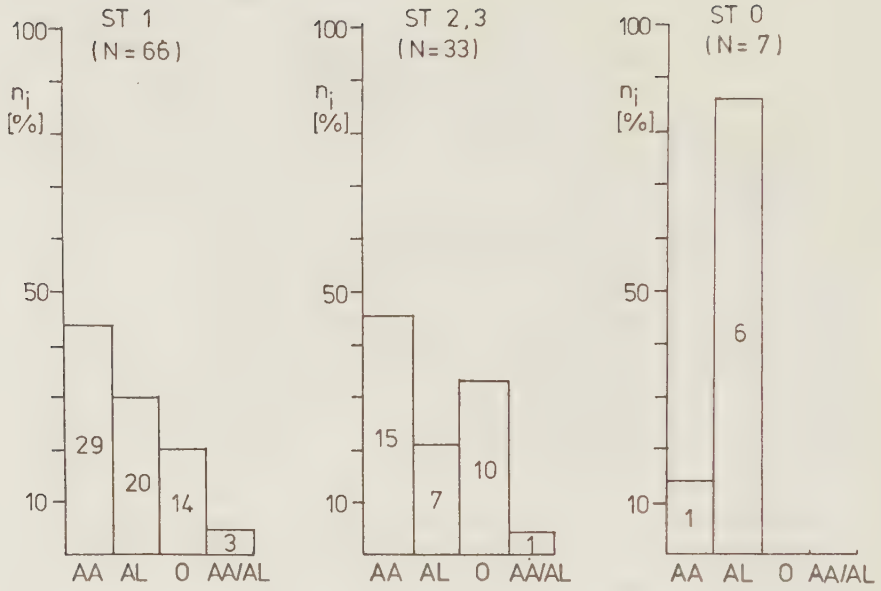

Abbildung 7.3: prozentuale Verteilung über die Krankheitsgruppen AA, AL, AA/AL und 0 (Erklärung s.h. S. 58), denen unterschiedliche Amyloidtypen entsprechen, in Abhängigkeit von der Strukturform der Proteinablagerungen.
(n_i = Häufigkeit (in Prozent), mit der die Fälle den einzelnen Krankheitsgruppen zuzuordnen sind)
innerhalb der Balken ist die absolute Häufigkeit angegeben
ST 1 bis ST 3 = Strukturform 1 - 3
ST 0 = Amyloidose ohne Ablagerungen im Knochenmark

7.4. Alters- und Geschlechtsverteilung

Die Gruppe von 99 Patienten mit Ablagerungen im Knochenmark setzt sich aus 59 Frauen und 40 Männern zusammen.
Wie die Abbildung (7.3) zeigt, unterscheidet sich die Altersabhängigkeit der Häufigkeit von Proteinablagerungen der Strukturform 1 und der Strukturform 2 oder 3. Während erstere ein Häufigkeitsmaximun in der 5. und 7. Dekade aufweisen mit einem Altersmittelwert von 55 Jahren, zeigen Ablagerungen der Struktur 2 oder 3 eher einen kontinuierlichen Anstieg mit einem Altersmittelwert von 58 Jahren.

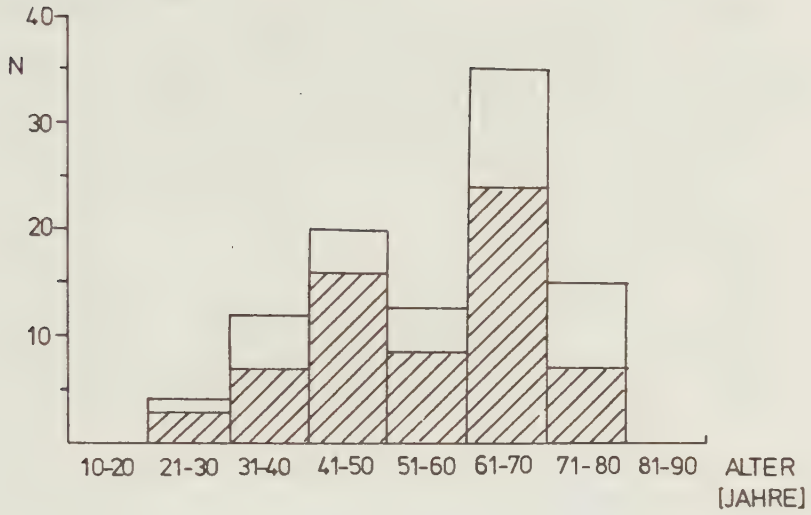

Abbildung 7.3: Altersverteilung der Patienten mit Proteinablagerungen der Strukturform 1 (schraffiert) sowie der Strukturform 2 oder 3 (nicht schraffiert)
N = Zahl der Patienten in der jeweiligen auf der Abszisse angegebenen Altersgruppe

Zur weiteren Differenzierung ist in Tabelle (7.5) das mittlere Alter der Patienten in Abhängigkeit von Geschlecht, Krankheitsgruppe sowie der Strukturform der Proteinablagerungen angegeben.

Folgende Punkte sind dabei hervorzuheben:

a) bei Ablagerungen der Struktur 1 ist in der Krankheitsgruppe AA verglichen mit AL der Anteil der Frauen deutlich höher. Das mittlere Alter ist in der Gruppe AA bei Frauen höher als bei Männern, in der Gruppe AL ist es in etwa gleich.
   Das höhere Durchschnittsalter bei Frauen ist also vor allem darauf zurückzuführen, daß das mittlere Alter in der Krankheitsgruppe AA höher liegt.

b) unabhängig von der Strukturform der Ablagerungen ist das mittlere Alter in der Gruppe AA geringer als in der Gruppe AL.

Tabelle 7.5: mittleres Alter A (Standardabweichung σ) sowie Zahl der Patienten (N) in Abhängigkeit von Geschlecht, Krankheitsgruppe sowie Strukturform der Proteinablagerungen
AA = Krankheiten, die zu Amyloid AA führen können
AL = Krankheiten, die zu Amyloid AL führen können
Erläuterungen der Strukturformen s.h. S. 51)

		Strukturform 1		Strukturform 2 oder 3	
		AA	AL	AA	AL
Männer	N	10	11	5	5
	A	47	63	47	59
	σ	19	10	18	8
Frauen	N	19	8	10	4
	A	55	60	51	71
	σ	14	60	14	5

7.5. Laborparameter

7.5.1. Blutsenkungsgeschwindigkeit

Bei Patienten mit Proteinablagerungen der Strukturform 1 war eine BKS-Erhöhung in 52 Fällen (79 %), bei Ablagerungen der Form 2 oder 3 insgesamt in 22 Fällen (67 %) bekannt. In Tabelle 7.6 ist eine weitere Unterteilung in verschiedene Schweregrade vorgenommen.
Zwischen den verschiedenen Strukturformen bestehen keine deutlichen Unterschiede.

Tabelle 7.6: Verteilung der BKS-Werte bei Patienten mit Proteinablagerungen im Knochenmark

	Höhe des BKS-Wertes nach 1 Stunde (mm)			
	<10	10 - 50	50 - 100	>100
Strukturform 1	6	12	22	18
2	4	8	3	5
3	1	4	1	1

7.5.2. Kreatininerhöhung

Ein Anstieg des Kreatininwertes fand sich bei 27 Patienten mit Ablagerungen der Form 1 sowie bei 10 Patienten mit Ablagerungen der Form 2 oder 3. In Tabelle (7.7) sind die Fälle mit bekannter Kreatininerhöhung nach Stärkegraden aufgeteilt. Zwischen verschiedenen Strukturformen existiert kein größerer Unterschied.

Tabelle 7.7: Häufigkeitsverteilung der Kreatininwerte im Serum

		Wertebereich (mg/100 ml)		
	0 - 1,5	1,6 - 5	5,1 - 10	>10
Strukturform				
1	23	13	10	4
2	9	6	3	1
3	6	0	0	0

7.5.3. Hämatologische Parameter

Untersucht wurden dabei Veränderungen in der Zahl der Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten sowie der Hämoglobingehalt im Blut. In Tabelle (7.8 a-d) ist die Häufigkeit von normalen bzw. pathologischen Werten bei den verschiedenen Strukturformen der Proteinablagerungen gegenübergestellt. Sowohl Ablagerungen der Struktur 1 als auch der Struktur 2 oder 3 waren in ca. 62 % mit einer Verminderung des Hämoglobinwertes und der Erythrozytenzahl verbunden, in ca. 40 % waren diese Werte normal.
Die Leukozytenzahlen waren unabhängig von der Strukturform der Proteinablagerungen in der Mehrzahl der Fälle (ca. 60 %) im Normbereich, ebenso die Thrombozytenzahlen.

Tabelle 7.8 a - d: Häufigkeit von normalen bzw. pathologischen Werten für die Zahl der Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten, sowie den Hämoglobingehalt bei den verschiedenen Strukturformen von Proteinablagerungen im Knochenmark. St 1 bis 3 = Strukturform 1 bis 3 (s.h. S. 51)

a) Erythrozyten
Normalwerte:
Männer 4,5-5,5x10^{12}/l
Frauen 4 - 5x10^{12}/l

	St 1	St 2	St 3
vermindert	32	12	5
normal	19	6	4
erhöht	2	1	0

b) Hämoglobingehalt
Normalwerte:
Männer 140-180 g/l
Frauen 120-160 g/l

	St 1	St 2	St 3
vermindert	35	15	4
normal	19	6	5
erhöht	0	0	0

c) Leukozyten
Normalwerte: 4-9x10^{9}/l

	St 1	St 2	St 3
vermindert	5	3	1
normal	34	11	8
erhöht	15	7	0

d) Thrombozyten
Normalwerte: 150-300x10^{9}/l

	St 1	St 2	St 3
vermindert	9	1	1
normal	24	8	5
erhöht	9	5	1

7.5.4. Elektrophorese

Die Verteilung der Werte für Gesamteiweiß, Albumine, α_1-, α_2-, β- und γ - Globuline bei Patienten mit Proteinablagerungen der Strukturform 1 sind, differenziert nach den Krankheitsgruppen AA, AL, AA/AL, O in der Abbildung (7.4) dargestellt.

In einem hohen Prozentsatz waren diese Werte pathologisch (Gesamteiweiß in 52 %, Albuminwerte in 72 %, α_1 - Globuline in 55 %, α_2 - Globuline in 71 %, β-Globuline in 42 % und γ - Globuline in 68 %).

Deutliche Unterschiede zwischen den Krankheitsgruppen AA und AL bestehen danach lediglich für die Albuminfraktion.

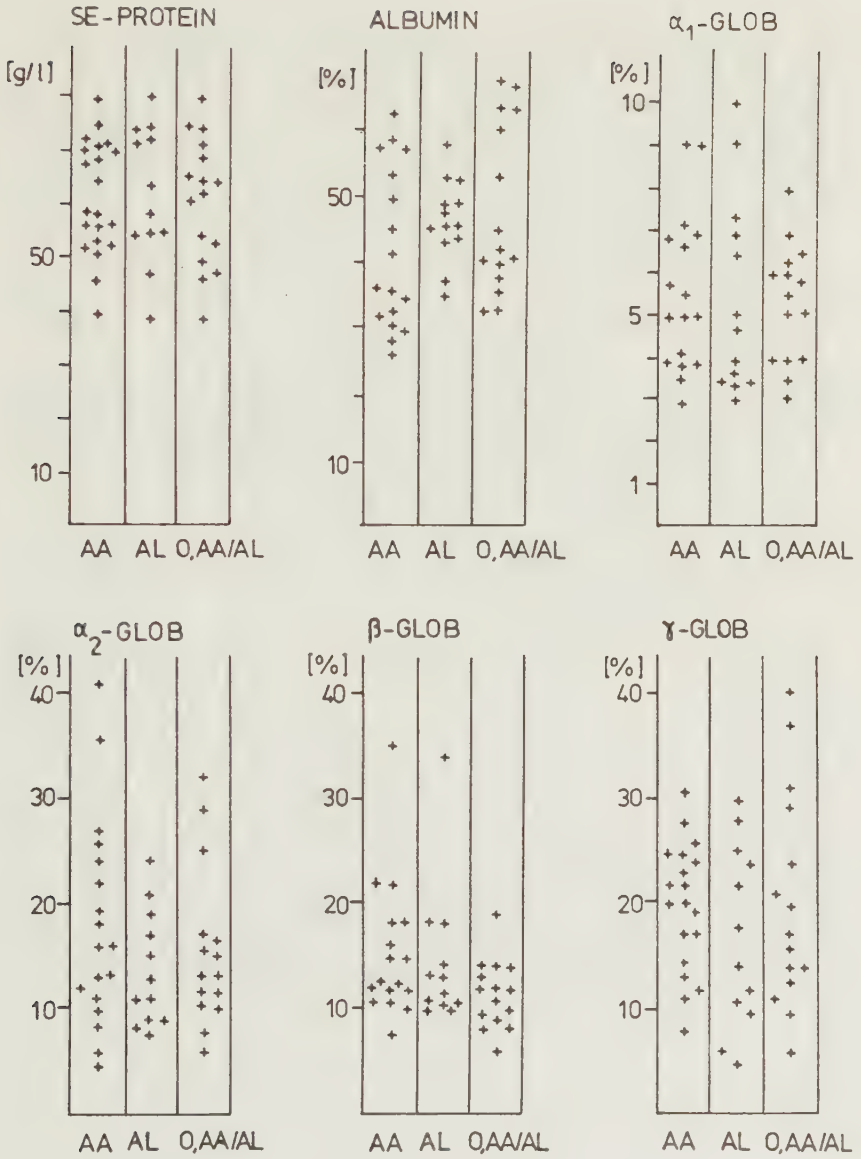

Abbildung 7.4: Ergebnisse der Elektrophorese bei Patienten mit Ablagerungen der Strukturform 1, differenziert nach Krankheitsgruppen

Die Abbildung (7.5) zeigt die Verteilung der Elektrophoresewerte bei Ablagerungen der Strukturform 2 oder 3.
Bei allen Plasmaproteinfraktionen sind die Werte bei Patienten mit Ablagerungen der Strukturform 1 mehr in den pathologischen Bereich verschoben. Das gilt vor allem für das Gesamteiweiß, den Albumingehalt sowie die α_2-Fraktion ($\alpha < 0,01$ nach dem Mann-Whitney-Wilcoxon-Test).

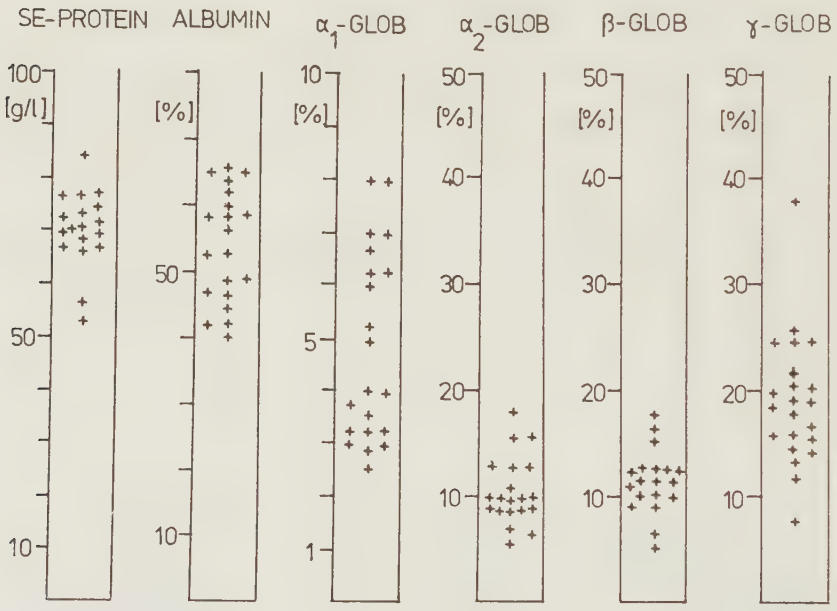

Abbildung 7.5: Ergebnisse der Elektrophorese bei Ablagerungen der Strukturform 2 oder 3 (Serum)

7.5.5. Paraproteine

Die Ergebnisse aus der Literatur weisen darauf hin, daß λ - Ketten eine höhere amyloidogenetische Potenz haben als κ - Ketten. Die eigenen Ergebnisse sind in Tabelle (7.9) zusammengefaßt.
Bei Ablagerungen der Strukturform 1 finden sich danach Paraproteine mit λ - und κ - Ketten etwa gleich häufig. Zumeist handelt es sich um Ig G - Paraproteinosen (in 15 Fällen) oder Bence-Jones Paraproteinosen (in 10 Fällen).

Tabelle 7.9: absolute Häufigkeit von κ - und λ - Ketten bei Patienten mit Paraproteinosen oder multiplem Myelom in Abhängigkeit von der Strukturform der Proteinablagerungen im Knochenmark.
St 1 bis 3 = Strukturform 1 bis 3 (Erklärung s.h. S. 51)
St 0 = Amyloidosen ohne Knochenmarksablagerungen

	St 1	St 2	St 3	St 0
κ - Ketten	6	1	1	1
λ - Ketten	8	0	1	2
unbekannt	4	0	1	0

7.6. Überlebenszeit nach der Biopsie

Bei 19 Patienten war eine Überlebenszeit von weniger als 1,5 Jahren nach der Biopsie bekannt. 16 davon hatten Ablagerungen der Strukturform 1 im Knochenmark, 1 Patient hatte Ablagerungen der Strukturform 3, bei 2 Patienten waren keine Ablagerungen vorhanden. Auffallend ist also die schlechte Prognose bei Patienten mit Ablagerungen der Strukturform 1 (mindestens 24 % hatten eine Überlebenszeit von weniger als 1,5 Jahren).

7.7. Proteinablagerungen im Knochenmark bei gesicherten Amyloidosen

7.7.1 Häufigkeit von gesicherten Amyloidosen bei den einzelnen Strukturformen von Ablagerungen im Knochenmark

Insgesamt war die Amyloidose in 37 Fällen gesichert. Sie verteilen sich folgendermaßen auf die einzelnen Strukturformen von Ablagerungen im Knochenmark (Tabelle 7.10, Tabelle 7.11):

1) Ablagerungen der Form 1
   Von den 66 Patienten dieser Gruppe war in 29 Fällen die Amyloidose gesichert, und zwar bei 26 durch histobioptische Nachweise in anderen Organen, bei einem durch grüne Doppelbrechung im Knochenmark nach Kongorotfärbung, bei 2 Patienten durch einen pathologisch erhöhten Kongorot-Test (87 % bzw. 86 % Extraktion aus dem Plasma nach einer Stunde). 12 Patienten davon gehörten zur Gruppe AA, 11 zur Gruppe AL, 5 Patienten zur Gruppe 0 und 1 Patient zur Gruppe AA/AL (Definition s.h. S. 58). Histobioptische Befunde ohne Amyloidnachweis waren in 14 Fällen vorhanden, in 23 Fällen gab es keine weiteren Organbefunde.

2) Ablagerungen der Strukturform 2
   Unter den 23 Patienten mit diesen Ablagerungen war keiner mit nachgewiesener Amyloidose. In 9 Fällen gab es histobioptische Befunde ohne Amyloidnachweis.

3) Ablagerungen der Strukturform 3
   Unter den 7 Patienten war einer mit histobioptischem Nachweis einer Amyloidose vom Typ AL. Histobioptische Befunde ohne Amyloidnachweis gab es in einem Fall.

4) Bei 7 Patienten mit histobioptisch gesicherter Amyloidose waren keine Ablagerungen im Knochenmark nachweisbar.

In Tabelle (7.10) und (7.11) ist die Art der Nachweismethode sowie die Verteilung über die Krankheitsgruppen genauer angegeben. Als Ergebnis ist dabei vor allem festzuhalten, daß bei gesicherten Amyloidosen fast ausschließlich

Proteinablagerungen der Strukturform 1 zu beobachten waren. Im Gegensatz zur Gesamtheit der Patienten mit Ablagerungen der Strukturform 1 sind bei gesicherten Amyloidosen die Krankheitsgruppen AA und AL etwa gleich häufig vertreten. Zur Sicherung der Amyloidosen wurden vor allem Nieren-, Rektum- und Leberbiopsien verwendet.

Tabelle 7.10: Zahl der Patienten mit gesicherter Amyloidose bei den verschiedenen Strukturformen von Ablagerungen im Knochenmark. Zusätzlich ist die Art des Amyloidnachweises angegeben sowie die Verteilung über die Krankheitsgruppen AA, AL, 0, AA/AL.
St 1 bis 3 = Strukturform 1 bis 3 (Erklärung s.h. S. 51)
St 0 = Amyloidose ohne Ablagerungen im Knochenmark
N = Gesamtzahl der Patienten

	St 1 N=66	St 2 N=23	St 3 N=10	St 0 N=7	gesamt N=106
histobioptisch nachgewiesene Amyloidose	26	0	1	7	34
Rektum	8			4	12
Darm	4				4
Magen	1				1
Zunge	2			1	3
Haut	2			1	3
Niere	11		1	3	15
Leber	8				8
unbekannt	2				2
Sektion	7			1	8
Pathologischer Kongorot-Test	2				2
Nachweis einer "grünen Doppelbrechung" der Knochenmarksablagerung	1				1
gesamt	29		1	7	37
Verteilung über die Krankheits - gruppen					
Gruppe AA	12			1	13
Gruppe AL	11		1	6	18
Gruppe 0	5				5
Gruppe AA/AL	1				1

Tabelle 7.11: Zahl der Patienten mit histobioptischen Organbefunden ohne Amyloidnachweis bei den verschiedenen Strukturformen von Proteinablagerungen im Knochenmark.
St 1 bis 3 = Strukturform 1 bis 3

	St 1	St 2	St 3	gesamt
Organbiopsien ohne Amyloid-ablagerungen	14	9	1	24
Rektum	8	7		15
Darm	1		1	2
Magen	1	1	1	3
Haut	1			1
Muskel	1			1
Niere		1		1
Leber	7	3		10
Milz	1			1
Sektion	1			1

7.7.2. Nachträgliche Bestätigung des Amyloidverdachts durch Organbiopsien

Auf Grund des im Knochenmarksbefund geäußerten Amyloidverdachts wurden in einigen Fällen Organbiopsien vorgenommen.
Bei Ablagerungen der Strukturform 1 konnte der Verdacht in 4 Fällen bestätigt werden, in 6 Fällen war der Amyloidnachweis negativ (1 Leberbiopsie, 4 Rektumbiopsien, 1 Muskelbiopsie). Bei Ablagerungen der Form 2 war in allen 6 nachträglich durchgeführten Organbiopsien der Amyloidnachweis negativ (4 Fälle mit Rektumbiopsie, 1 Fall mit Rektum- und Leberbiopsie, 1 Fall mit Rektum- und Magenbiopsie).

7.7.3. Nachweiswahrscheinlichkeit von Amyloidablagerungen im Knochenmark bei gesicherten Amyloidosen

Von den 32 Patienten, bei denen die Amyloidose bereits vor der Knochenmarksbiopsie gesichert war, konnten in 25 Fällen Ablagerungen im Knochenmark gefunden werden (24 von der Struktur 1, 1 von der Strukturform 3). Das entspricht einer Nachweiswahrscheinlichkeit von 78 % bzw. 75 % für Ablagerungen der Strukturform 1.

Bei 3 Patienten davon wurden geringe Ablagerungen erst nach Durchsicht der Präparate im Rahmen dieser Studie gefunden, und zwar bei einem Patienten nur in den Sinus, bei einem in den Sinus und interstitiell, bei einem Patienten nur im Periost.
Ohne Berücksichtigung dieser Fälle betrug die Nachweiswahrscheinlichkeit 69 % (66 % für Ablagerungen der Strukturform 1).

7.8. Ergebnisse der histologischen Auswertung von Präparaten mit Ablagerungen der Strukturform 1

7.8.1. Anteil der Gefäße mit Ablagerungen

Im Knochenmark finden sich die Ablagerungen in sehr unterschiedlichem Ausmaß. Zum Teil sind alle Arterien und Arteriolen betroffen, meistens jedoch, vor allem unter den Arteriolen, nur wenige Gefäße.
In Abbildung (7.6) ist für jeden Patienten mit Ablagerungen der Strukturform 1 die Zahl der betroffenen Arterien gegen die Gesamtzahl der Arterien im betreffenden Knochenmarkspräparat aufgetragen, in Abbildung (7.7) entsprechend die Zahl der Arteriolen. Die Arterien sind danach wesentlich stärker von den Ablagerungen betroffen als die Arteriolen.

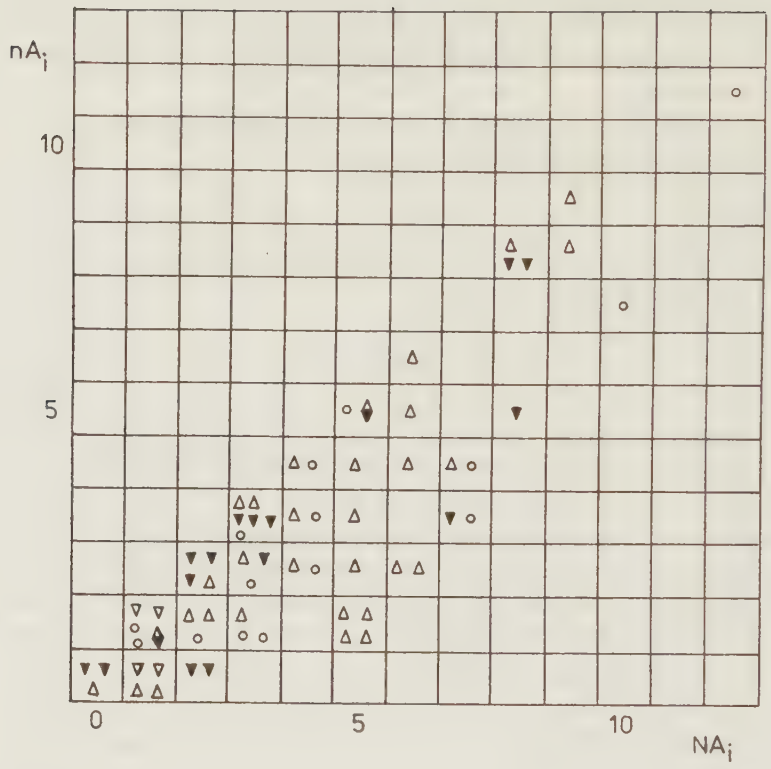

Abbildung 7.6: Zahl der Arterien mit Ablagerungen

NA_i = Zahl der Arterien im Präparat i

nA_i = Zahl der Arterien mit Ablagerungen der Strukturform 1 im Präparat i

Für jeden Patienten ist das Wertepaar (nA_i, NA_i) aufgetragen

Δ = Krankheitsgruppe AA
▼ = Krankheitsgruppe AL
o = Krankheitsgruppe 0
◊ = Krankheitsgruppe AA/AL

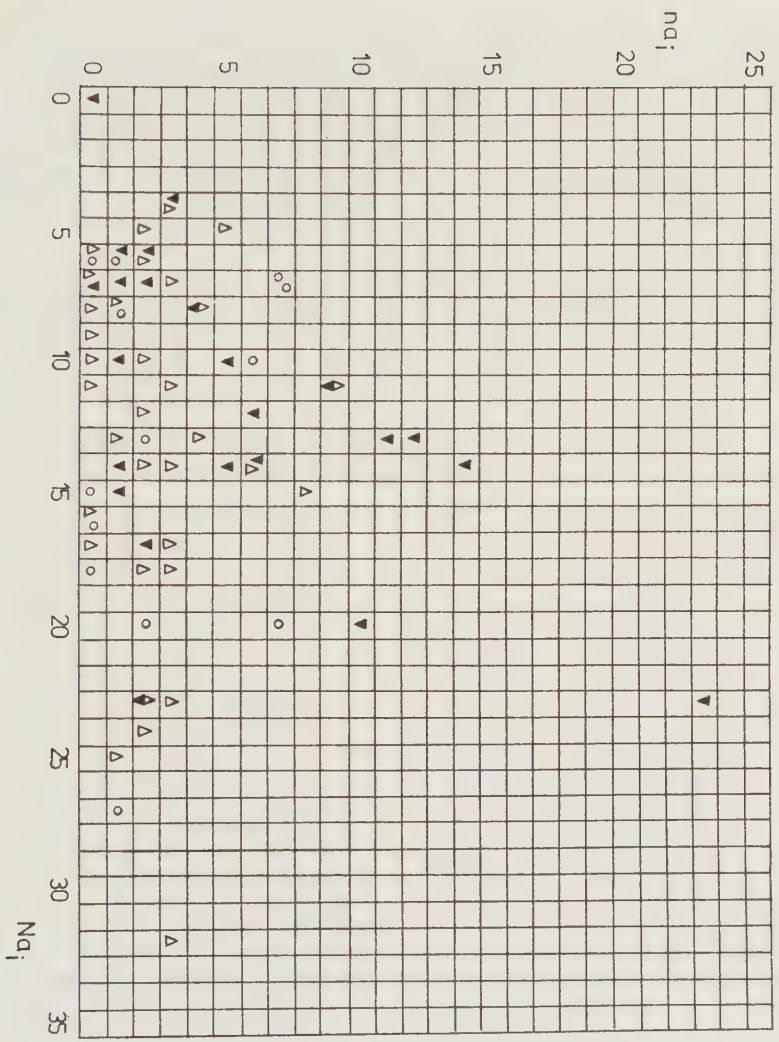

Abbildung 7.7: Zahl der Arteriolen mit Ablagerungen
Für jeden Patienten ist das Wertepaar (na_i, Na_i) aufgetragen
Na_i = Zahl der Arteriolen im Präparat i
na_i = Zahl der Arteriolen mit Ablagerungen der Strukturform 1 im Präparat i
Die verwendeten Symbole entsprechen der Abbildung 7.7

Um eine quantitative Aussage zu erhalten, wurde für jedes Präparat i der Anteil qA_i der Arterien bzw. der Anteil qa_i der Arteriolen mit Ablagerungen der Strukturform 1 an der Gesamtzahl der Arterien bzw. Arteriolen bestimmt. Die Ergebnisse sind in Abbildung (7.8) und Abbildung (7.9) aufgeteilt nach den Krankheitsgruppen AA, AL und 0 dargestellt, die Mittelwerte und Standardabweichungen der Quotienten qA_i und qa_i in Tabelle (7.12).

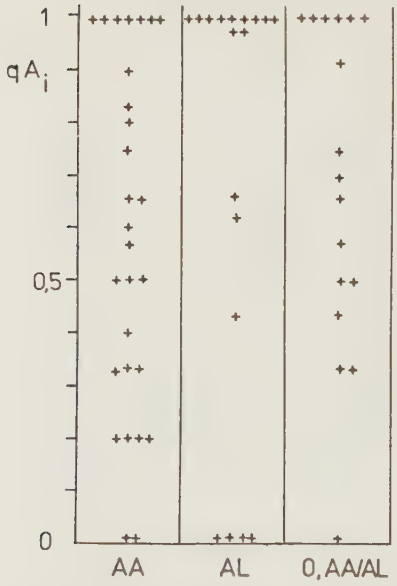

Abbildung 7.8:
Verteilung der Quotienten qA_i innerhalb der Kranheitsgruppen

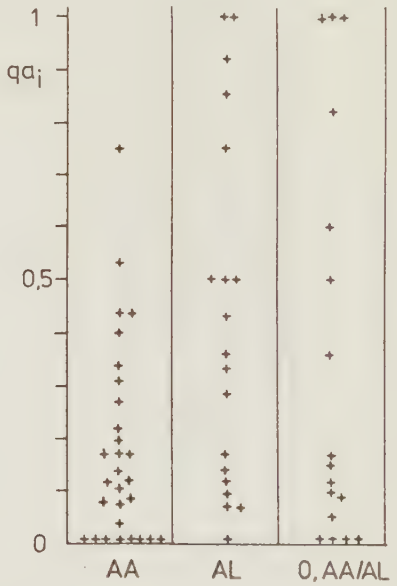

Abbildung 7. 9:
Verteilung der Quotienten qa_i innerhalb der Krankheitsgruppen

Erläuterungen zu Abbildung (7.8) und (7. 9):

$$qA_i = \frac{\text{Zahl der Arterien mit Ablagerungen der Strukturform 1}}{\text{Gesamtzahl der Arterien}} \quad \text{im Präparat i}$$

$$qa_i = \frac{\text{Zahl der Arteriolen mit Ablagerungen der Strukturform 1}}{\text{Gesamtzahl der Arteriolen}} \quad \text{im Präparat i}$$

Definition der Krankheitsgruppen AA, AL, 0, AA/AL s.h. S. 58.

Tabelle 7.12: Mittelwerte qA und qa sowie Standardabweichung σ der Quotienten qA_i und qa_i. (Definition in den Erläuterungen zu Abbildung (7.8) und (7. 9))
AA, AL, O, AA/AL = Krankheitsgruppen (s.h. S. 58)
N = Zahl der Patienten

	Arterien			Arteriolen		
	N	qA	σ	N	qa	σ
AA	28	0,59	0.33	29	0,18	0,19
AL	18	0,71	0,42	19	0,43	0,33
O, AA/AL	14	0,69	0,26	14	0,32	0,40
gesamt	63	0,65	0,35	65	0,30	0,31

Aus Abbildung (7. 9.) sowie Tabelle (7.12) wird deutlich, daß die Arteriolen bei Patienten mit Krankheiten, die zur Bildung von Typ AL-Amyloid führen (Immunamyloidosen) deutlich häufiger von Amyloidablagerungen betroffen sind als bei Patienten mit Krankheiten, die zur Bildung von Typ AA-Amyloid führen ($\alpha < 0.01$ nach dem Mann-Whitney-Wolcoxon Test).
Für die Häufigkeit von Ablagerungen in Arterien ist dagegen kein wesentlicher Unterschied erkennbar.

7.8.2. Verteilung der Proteinablagerungen der Strukturform 1 in der Gefäßwand

Bezüglich der Verteilung in den einzelnen Schichten der Gefäßwand wurde unterschieden zwischen "zentralen" Ablagerungen, die sich auf Intima und Media beschränken, und "peripheren" Ablagerungen, die sich auf die Adventitia oder perivaskulär ausdehnen. Die Zahl der Präparate mit ausschließlich zentralen Ablagerungen sowie die Zahl der Präparate, in denen auch periphere Ablagerungen vorkommen, ist in Tabelle (7.13 a) und (7.13 b) angegeben, aufgeteilt nach Krankheitsgruppen bzw. dem Anteil der Arteriolen mit Ablagerungen.
Periphere Ablagerungen sind danach in Präparaten mit stärkerer Gefäßbeteiligung häufiger ($\alpha < 0.001$ nach dem χ^2-Test). Bei Patienten der Krankheitsgruppe AL (Immunamyloidosen) sind sie zwar ebenfalls häufiger als in Gruppe AA, der Unterschied ist jedoch weniger ansgeprägt.

Tabelle 7.13: Zahl der Präparate mit ausschließlich zentralen Ablagerungen (nur in Intima und Media) sowie Zahl der Präparate mit zusätzlichen peripheren Ablagerungen (in Adventitia oder perivaskulär).
In Tabelle 7.13 a wurde nach Krankheitsgruppen unterteilt, in Tabelle 7.13 b nach Präparaten mit $qa_i \leq 0{,}2$ bzw. $qa_i > 0.2$ (qa_i = Anteil der Arteriolen mit Ablagerungen, Definition s.h. Abbildung 7.9)

7.13 a

Krankheits gruppe	Verteilung der Ablagerungen	
	zentral	peripher
AA	19	9
AL	9	9

7.13 b

Anteil der Arteriolen mit Ablagerungen	Verteilung der Ablagerungen	
	zentral	peripher
$qa_i \leq 0.2$	29	6
$qa_i > 0{,}2$	10	18

7.8.3. Stärke der Ablagerungen der Strukturform 1 innerhalb der Gefäßwand

Innerhalb eines Präparates können die einzelnen Gefäße Ablagerungen ganz unterschiedlicher Stärke aufweisen. Sie wurden, wie auf Seite 49 bereits beschrieben, in vier Stärkegrade eingeteilt (I = diskrete Ablagerungen, II = mäßig starke Ablagerungen, die an einer Stelle des Gefäßumfanges konzentriert sind, III = mäßig starke Ablagerungen, die gleichmäßig über den Umfang verteilt sind, IV = ausgedehnte Ablagerungen).
Die mittleren prozentualen Häufigkeiten, mit denen die einzelnen Stärkegrade in den Krankheitsgruppen AA, AL, AA/AL, O auftreten, sind in Abbildung (7.10 a) dargestellt, in Abbildung (7.10 b) die entsprechenden Werte in Abhängigkeit von den Quotienten qa_i (Anteil der Arteriolen mit Ablagerungen im Präparat i).
Zwischen den einzelnen Krankheitsgruppen sind danach keine wesentlichen Unterschiede erkennbar.
Nach Abbildung (7.10 b) nimmt mit dem Anteil der von den Ablagerungen betroffenen Arteriolen auch die Stärke der Ablagerungen innerhalb der Gefäßwand zu, sowohl in Arterien als auch in Arteriolen.

Abb 7.10a

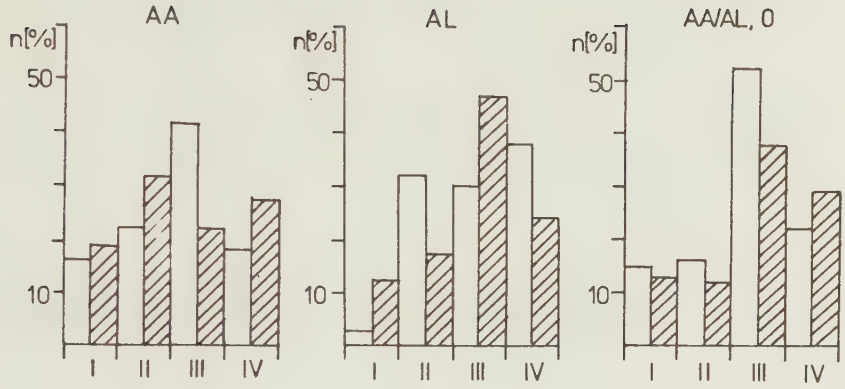

Abb 7.10b

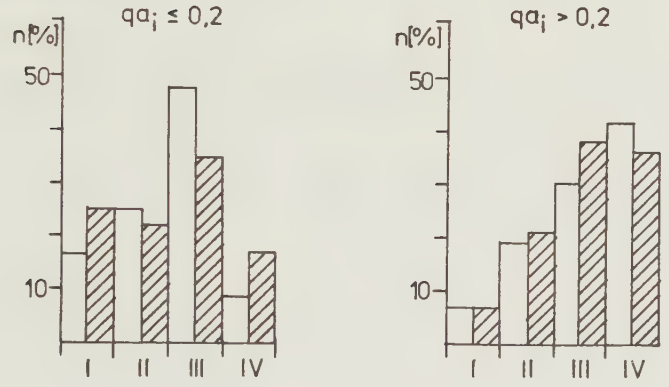

Abbildung 7.10 a, b: mittlere prozentuale Häufigkeit der Stärkegrade I bis IV (Erklärung s.h. S. 49) bei Proteinablagerungen der Strukturform 1 in den Gefäßen. In Abbildung a wurde differenziert zwischen den Krankheitsgruppen AA, AL, AA/AL, O, in Abbildung b nach Präparaten mit $qa_i \leq 0,2$ bzw. $qa_i > 0,2$ (Definition s.h. S. 74).

n = Mittelwert des Quotienten

$$n_i = \frac{\text{Zahl der Gefäße mit Ablagerungen der Stärke I...IV}}{\text{Gesamtzahl der Gefäße mit Ablagerungen im Präparat i}}$$

schraffiert = Arteriolen, nicht schraffiert = Arterien

7.8.4. Abhängigkeit der Zahl der Gefäße mit Ablagerungen der Strukturform 1 von der Krankheitsdauer

In Tabelle (7.14) ist in Abhängigkeit von der Krankheitsdauer der Mittelwert für den Anteil der Arterien bzw. Arteriolen mit Ablagerungen der Strukturform 1 angegeben.

Tabelle 7.14: Mittelwerte qA und qa des Anteils der Arterien bzw. Arteriolen mit Ablagerungen der Strukturform 1 bei verschiedener Dauer der Grundkrankheit in den Krankheitsgruppen AA und AL. N = Zahl der Patienten, σ = Standardabweichung der Einzelwerte qa_i und qA_i (Definition s.h. S. 74).

Krankheitsgruppe	Krankheitsdauer (Jahre)	Arterien			Arteriolen		
		N	qA	σ	N	qa	σ
AA	0 - 5	10	0,70	0,33	10	0,43	0,37
	> 5	13	0,63	0,30	14	0,17	0,14
AL	≤ 1	5	0,93	0,15	5	0,43	0,35
	> 1	8	0,88	0,23	9	0,54	0,30

Weder für Arterien noch für Arteriolen ist danach eine eindeutige Abhängigkeit von der Krankheitsdauer gegeben.

7.8.5. Häufigkeit von Ablagerungen der Strukturform 1 bei verschiedenen Diagnosen innerhalb der Gruppe AA

Wie bereits gezeigt wurde, unterscheiden sich die Krankheitsgruppen AA und AL deutlich hinsichtlich der Ablagerungen in den Arteriolen.
Um zu prüfen, ob auch innerhalb der Gruppe AA, in der zahlreiche Diagnosen zusammengefaßt sind, Unterschiede in der Häufigkeit von Ablagerungen in den Gefäßen bestehen, wurde diese Gruppe unterteilt in

AA 1: Patienten mit bakteriellen Entzündungen
AA 2: Patienten mit nicht-bakteriellen Entzündungen
AA 3: Patienten mit neoplastischen Prozessen

Tabelle 7.15: Mittelwerte qA und qa sowie Standardabweichungen σ der Quotienten qA_i und qa_i in den Krankheitsgruppen AA1, AA2 und AA3
N = Zahl der Fälle
Definition der qA_i und qa_i s.h. S. 73

	Arterien			Arteriolen		
	N	qA	σ	N	qa	σ
Gruppe AA1	11	0,56	0,32	12	0,20	0,18
Gruppe AA2	9	0,70	0,33	9	0,22	0,23
Gruppe AA3	5	0,63	0,41	5	0,10	0,19

7.8.6. Beziehung zwischen Proteinurie und Ablagerungen der Strukturform 1

Die Proteinurie ist das am häufigsten beobachtete Symptom einer Amyloidose, ein Zusammenhang zwischen der Stärke der Proteinurie und der Stärke der Ablagerungen in den Glomeruli wurde ebenfalls in einigen Untersuchungen festgestellt. Um zu prüfen, ob Ablagerungen der Strukturform 1 im Knochenmark mit einer Proteinurie als Ausdruck einer Nierenbeteiligung korrelieren, wurde die Verteilung der Quotienten qA_i und qa_i (Anteil der Arterien bzw. Arteriolen mit Ablagerungen) in der Gruppe der Patienten mit Proteinurie verglichen mit der Gruppe der Patienten ohne Proteinurie. Sie ist in Abbildung (7.11) dargestellt.
Sowohl der Anteil der Arterien als auch der Arteriolen mit Ablagerungen ist danach bei Proteinurie im Durchschnitt deutlich höher als bei Patienten, bei denen keine Proteinurie bekannt war ($\alpha < 0,01$ bzw. $\alpha < 0,02$ nach dem Mann-Whitney-Wilcoxon Test). Deren Mittelwerte und Standardabweichungen sind in Tabelle (7.16) angegeben.
In der Verteilung über die Krankheitsgruppen AA und AL besteht zwischen Patienten mit Proteinurie und Patienten ohne Proteinurie kein Unterschied (zur Gruppe AA gehörten je 14 Patienten, zur Gruppe AL 10 Patienten mit Proteinurie und 8 Patienten ohne bekannter Proteinurie). Die Unterschiede in der Häufigkeit von Ablagerungen sind also nicht auf die bereits dargelegte Abhängigkeit von den Krankheitsgruppen zurückzuführen.

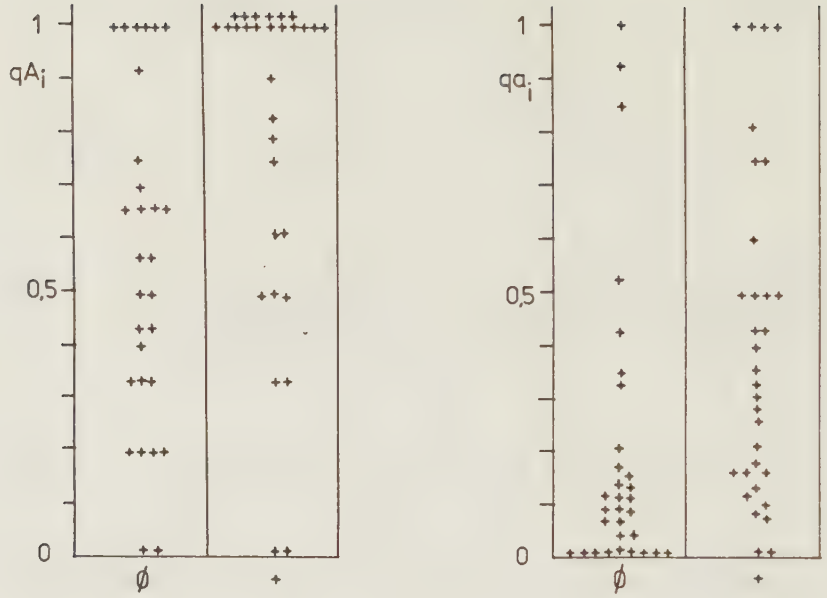

Abbildung 7.11 Verteilung der Quotienten qA_i und qa_i (Anteil der Arterien bzw. Arteriolen mit Ablagerungen der Strukturform 1 im Präparat i, Definition s.h. S. 74) bei Patienten mit bzw. ohne Proteinurie
Ø = ohne Proteinurie, + = mit Proteinurie

Tabelle 7.16 Mittelwerte qA bzw. qa der Quotienten qA_i und qa_i sowie deren Standardabweichungen σ in Abhängigkeit von der Proteinurie (Definition der qA_i und qa_i s.h. S. 74)
N = Zahl der Patienten

	Arterien			Arteriolen		
Proteinurie	N	qA	σ	N	qa	σ
Ø	29	0,56	0,31	31	0,19	0,28
+	31	0,79	0,31	32	0,41	0,31

7.8.7 Zusammenhang zwischen dem Ausmaß des Gefäßbefalls und den Ergebnissen der Serumelektrophorese

Die Verteilung der Werte für Gesamteiweiß, Albumine, α_1 -, α_2 -, β- und γ - Globuline wurde bereits in Abbildung (7.4) dargestellt, differenziert nach den Krankheitsgruppen AA, AL, O und AA/AL.
In Tabelle (7.17) ist die Abhängigkeit dieser Parameter vom Anteil der Arteriolen mit Ablagerungen der Strukturform 1 an der Gesamtzahl der Arteriolen im Knochenmarksschnitt angegeben sowie zum Vergleich die Abhängigkeit von der Proteinurie.

Tabelle 7.17: Zahl der Patienten mit normalen bzw. pathologischen Ergebnissen der Serumelektrophorese.
Normalbereiche: Ges. E. (Gesamteiweiß) > 65 g/l,
Alb (Albumine) > 55 %, α_1 = 2-4 %, α_2 = 7-10 %, β = 8-13 %
γ = 14-20 %
qa_i = Anteil der Arteriolen mit Ablagerungen im Präparat i
(Definition s.h. S. 74)

	Wertebereich	Fraktionen der Serumelektrophorese					
		Ges.E.	Alb	α_1	α_2	β	γ
$qa_i \leq 0,2$	normal	16	12	12	10	12	10
	pathologisch	15	16	16	18	6	18
$qa_i > 0,2$	normal	8	2	10	4	10	6
	pathologisch	11	20	11	17	10	16
ohne Proteinurie	normal	20	24	15	16	18	7
	pathologisch	7	11	11	8	5	18
mit Proteinurie	normal	5	1	4	1	17	10
	pathologisch	20	24	20	24	12	15

Aus Tabelle (7.17) läßt sich folgendes ablesen:

1) bei Patienten, bei denen der Anteil der Arteriolen mit Ablagerungen mehr als 20 % beträgt ($qa_i > 0,2$), sind pathologische Albuminwerte und pathologische Werte für die β-Fraktion wesentlich häufiger als bei Patienten mit einem Anteil von weniger als 20 % ($qa_i \leq 0,2$) ($\alpha < 0,01$ bzw. $\alpha < 0,05$ nach dem χ^2-Test)

2) für die übrigen Fraktionen der Elektrophorese existieren keine auffälligen Unterschiede in der Häufigkeit pathologischer Werte zwischen Patienten mit $qa_i \leq 0{,}2$ und $qa_i > 0{,}2$
3) bei Patienten mit Proteinurie ist die Häufigkeit von pathologischen Werten für Gesamteiweiß, Albumin, α_1-, α_2-Fraktion wesentlich höher ($\alpha < 0{,}001$ bzw. $< 0{,}005$ nach dem χ^2-Test), nicht dagegen die Häufigkeit von pathologischen Werten der β-Fraktion
4) Die Werte der γ - Fraktion sind bei Patienten mit $qa_i \leq 0{,}2$ in 64 %, bei Patienten mit $qa_i > 0{,}2$ in 73 % pathologisch (keine deutlichen Unterschiede). Erhöhungen der γ-Werte sind häufiger als Verminderungen (21 Fälle gegenüber 13 Fällen).

7.8.8 Abhängigkeit der hämatologischen Parameter vom Ausmaß der Gefäßveränderungen

Bereits weiter oben wurde festgestellt, daß in der Mehrzahl der Fälle mit Ablagerungen der Strukturform 1 der Hämoglobingehalt und die Zahl der Erythrozyten vermindert ist. In Tabelle (7.18) ist die Häufigkeit von normalen und pathologischen Werten für hämotologische Parameter in Abhängigkeit vom Anteil der Arteriolen mit Ablagerungen (Quotient qa_i) angegeben.

Tabelle 7.18: Abhängigkeit hämatologischer Parameter vom Anteil qa_i der Arteriolen mit Ablagerungen der Strukturform 1 im Präparat i. (Definition der qa_i s.h. S. 74)
n = normal, + = erhöht, - = erniedrigt
(Normalwerte der hämatologischen Parameter s.h. Tabelle (7.8)).

	Erythrozyten		Leukozyten		Thrombozyten		Hämoglobin	
	n, +	-	n	+,-	n	+,-	n,+	-
$qa_i \leq 0{,}2$	19	17	15	12	11	14	8	20
$qa_i > 0{,}2$	12	17	19	8	13	4	11	15

In der Häufigkeit von pathologischen Werten für die Zahl der Erythrozyten und Leukozyten im Blut besteht danach keine Abhängigkeit vom Ausmaß des Gefäßbefalls im Knochenmark. Der Hämoglobingehalt sowie noch ausgeprägter die Thrombozytenzahl sind bei Patienten mit geringem Gefäßbefall etwas häufiger pathologisch erniedrigt als bei Patienten mit starken Gefäßveränderungen (letztere mit $\alpha < 0{,}05$ nach dem χ^2-Test). Die Veränderungen der hämatologischen Parameter werden also offenbar von anderen Faktoren bestimmt als die Ablagerungen im Knochenmark.

7.8.9. Alters- und Geschlechtsabhängigkeit der Proteinablagerungen der Strukturform 1 in den Gefäßen

Die Ergebnisse sind in Tabelle (7.19) zusammengestellt.

Tabelle 7.19: Alters- und Geschlechtsabhängigkeit der Gefäßablagerungen.
qa_i = Anteil der Arteriolen mit Proteinablagerungen der Strukturform 1 (Definition s.h. S. 74)
m = Männer, w = Frauen

	mittleres Alter ($\pm \sigma$)	Geschlecht		Krankheitsgruppe AA		Krankheitsgruppe AL	
		m	w	m	w	m	w
$qa_i \leq 0{,}2$	53 $\pm$ 16	13	24	7	13	2	4
$qa_i > 0{,}2$	55 $\pm$ 11	13	13	3	6	7	4

Das Ausmaß der Gefäßveränderungen ist danach unabhängig vom mittleren Alter. Bei weiblichen Patienten waren Präparate mit geringen Gefäßablagerungen häufiger. Ursache dafür ist die Tatsache, daß in der Krankheitsgruppe AA, die meist mit geringeren Gefäßablagerungen verbunden ist als die Krankheitsgruppe AL, Frauen häufiger vertreten sind. Innerhalb der Krankheitsgruppe AA und AL existiert, wie aus Tabelle (7.19) hervorgeht, keine Geschlechtsabhängigkeit für das Ausmaß der Gefäßveränderungen.

7.8.10. Ablagerungen in arteriellen Kapillaren, Sinus, Interstitium, Periost und angrenzendem Muskel-, Fettgewebe

Die Fälle mit Ablagerungen dieser Lokalisation sind in Tabelle (7.20) angegeben.

Tabelle 7. 20: Fälle mit Ablagerungen in arteriellen Kapillaren (AK), Sinus (Si), Interstitium (Int), Periost (Peri) und Muskel-, Fettgewebe (MF).
Zusätzlich ist die Krankheitsgruppe (KG) sowie der Quotient qa_i (Anteil der Arteriolen mit Ablagerungen im Präparat i) angegeben (Definition s.h. S. 74)
+ = Ablagerungen vorhanden

	AK	Si	Int	Peri	MF	KG	qa_i
1)	+			+		AA	0,43
2)				+		AA	0,27
3)				+	+	AA	0
4)				+		AA	0,17
5)	+			+	+	AA	0,75
6)	+		+			AL	0,29
7)	+		+	+		AL	0,75
8)		+	+	+	+	AL	1
9)				+	+	AL	0,1
10)	+	+	+			AL	1
11)	+	+	+	+		AL	0,92
12)		+				AL	
13)		+	+			AL	0
14)	+	+	+	+	+	AL	0,5
15)	+	+	+			O	1
16)	+					AA/AL	0,09
17)		+	+	+		AA/AL	0,82
18)	+		+			O	1
19)	+	+	+			O	1
20)				+	+	AA/AL	0,5

Ablagerungen im Periost waren in 7 von 12 Fällen mit Ablagerungen in arteriellen Kapillaren oder Interstitium verbunden.

In Tabelle (7.21) ist die Zahl der Patienten mit Diagnosen der Krankheitsgruppe AA bzw. AL und Ablagerungen in arteriellen Kapillaren, Sinus oder Interstitium verglichen mit der Zahl der Patienten der entsprechenden Krank-

heitsgruppen ohne Ablagerungen dieser Lokalisation. Danach sind in der Krankheitsgruppe AL Ablagerungen mit dieser Lokalisation deutlich häufiger als in der Gruppe AA ($\alpha < 0{,}005$ nach dem χ^2-Test).
Für Ablagerungen in Periost und Muskel-, Fettgewebe gibt es keine entsprechenden Unterschiede.

Tabelle 7.21: Zahl der Patienten mit (Spalte +) bzw. ohne Ablagerungen (Spalte -) in arteriellen Kapillaren, Sinus oder Interstitium aufgeteilt nach Krankheitsgruppen

Krankheitsgruppe	+	-
AA	2	27
AL	8	11

Aus Tabelle (7.20) geht hervor, daß die Zahl der Präparate mit $qa_i \leq 0{,}2$ relativ gering ist (5 von 20). Zur Verdeutlichung des Zusammenhangs zwischen der Häufigkeit von Ablagerungen in arteriellen Kapillaren, Sinus oder Interstitium und dem Ausmaß der Gefäßveränderungen ist in Tabelle (7.22) die Zahl der Patienten mit Ablagerungen dieser Lokalisation in Abhängigkeit vom Quotienten qa_i angegeben.

Tabelle 7.22: Zahl der Präparate mit (Spalte +) bzw. ohne Ablagerungen (Spalte -) in arteriellen Kapillaren, Sinus oder Interstitium aufgeteilt in Fälle mit $qa_i \leq 0{,}2$ und $qa_i > 0{,}2$.
(Definition der qa_i s.h. S. 74)

	+	-
$qa_i \leq 0{,}2$	2	35
$qa_i > 0{,}2$	12	16

Bei ausgedehnteren Gefäßablagerungen ($qa_i > 0{,}2$) ist die Häufigkeit dieser Ablagerungen deutlich höher ($\alpha < 0{,}005$ nach dem χ^2-Test).

Zusammenfassend läßt sich folgendes feststellen:

a) Ablagerungen im Periost kommen vor allem in Zusammenhang mit Ablagerungen in arteriellen Kapillaren oder interstitiellen Ablagerungen vor

b) Ablagerungen in arteriellen Kapillaren, Sinus und Interstitium sind bei Patienten der Krankheitsgruppe AA (sekundäre Amyloidosen) seltener als in der Krankheitsgruppe AL (Immunamyloidosen). Sie sind außerdem in Präparaten mit stärkeren Gefäßablagerungen wesentlich häufiger.

7.8.11 Unspezifische Reaktionen des Knochenmarks bei Ablagerungen der Strukturform 1

In Tabelle (7.23) ist die Häufigkeit von qualitativ ausgewerteten unspezifischen Reaktionen des Knochenmarks dargestellt, in Tabelle (7.24) die Häufigkeitsverteilung der Gewebsmastzellen und der Makrophagen.

Tabelle 7.23: Häufigkeit von unspezifischen Veränderungen des Knochenmarks in Abhängigkeit vom Quotienten qa_i (qa_i = Anteil der Arteriolen mit Ablagerungen im Präparat i, Definition s.h. S. 74).
diff = diffuse Vermehrung, herdf. = herdförmige Vermehrung
peri = perivaskuläre Vermehrung
+ = Veränderung vorhanden, - = Veränderung nicht vorhanden

	Lymphozyten				Plasmazellen				Eosinophilie		Fibrose	
	diff		herdf		diff		peri					
	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+
$qa_i \leq 0{,}2$	36	1	31	6	21	16	12	25	28	9	24	10
$qa_i > 0{,}2$	25	3	23	5	11	17	9	19	16	12	21	5
gesamt	61	4	54	11	32	33	21	44	44	21	45	15
interstit.	9	2	9	2	3	9	4	7	6	5	9	2

Tabelle 7.24: Häufigkeitsverteilung für Makrophagen und Gewebsmastzellen in Abhängigkeit vom Anteil qa_i der Arteriolen mit Ablagerungen der Strukturform 1 (Definition der qa_i s.h. S. 74)
Angegeben ist die Zahl pro mm² Schnittfläche des Präparats

	Makrophagen/mm²				Gewebsmastzellen/mm²		
	0-5	5,1-10	10,1-15	>15	0-1	1,1-2	> 2
$qa_i \leq 0,2$	23	3	2	9	31	2	4
$qa_i > 0,2$	9	7	4	8	20	4	4
interstitiell	4	3	0	4	9	1	1

Mehr als 5 Makrophagen pro mm² Knochenmarksschnittfläche sind in Präparaten, in denen der Anteil der Arteriolen mit Ablagerungen an der Gesamtzahl der Arteriolen mehr als 20 % beträgt ($qa_i > 0,2$) deutlich häufiger ($\alpha < 0,02$ nach dem χ^2-Test), sowohl in der Gesamtheit der Patienten als auch bei Patienten mit rein vaskulären Ablagerungen.
Für die übrigen Parameter in Tabelle (7.23) und (7.24) ergeben sich keine größeren Unterschiede zwischen Präparaten mit $qa_i \leq 0,2$ und $qa_i > 0,2$, eine Tendenz zu stärkerer Eosinophilie und Plasmozytose ist jedoch bei Patienten mit $qa_i > 0,2$ erkennbar.
Die Verteilung der Werte für die Zahl der Makrophagen bei interstitiellen Ablagerungen entspricht in etwa derjenigen in Präparaten mit stärkeren Gefäßablagerungen ($qa_i \geq 0,2$). Ein zusätzlicher Einfluß interstitieller Ablagerungen auf die Zahl der Makrophagen ist nicht nachweisbar, ebensowenig auf die übrigen Parameter.
In Tabelle (7.25) ist die Zahl der Präparate mit diffuser bzw. perivaskulärer Plasmazellvermehrung getrennt nach den Krankheitsgruppen aufgeführt.

Tabelle 7.25: Zahl der Präparate mit einer Plasmazellvermehrung im Knochenmark (diffus bzw. perivaskulär) differenziert nach den Krankheitsgruppen AA, AL, AA/AL, O
n = normal, + = erhöht

	diffus		perivaskulär	
Krankheitsgruppe	n	+	n	+
AA	15	14	6	23
AL	8	11	8	11
O, AA/AL	9	8	7	10

Auffallend ist, daß auch in der Krankheitsgruppe AA und O sowohl eine diffuse als auch eine perivaskuläre Vermehrung von Plasmazellen sehr häufig ist.

7.8.12 Anteil von Spongiosa und Fettgewebe an der Knochenmarksschnittfläche bei Ablagerungen der Strukturform 1

Die Abbildung (7.12) zeigt die Verteilung der Werte für den prozentualen Anteil von Spongiosa und Fettgewebe an der Knochenmarksschnittfläche in Abhängigkeit vom Anteil der Arteriolen mit Ablagerungen.
Es ist keine Korrelation mit dem Ausmaß der Gefäßablagerungen feststellbar.

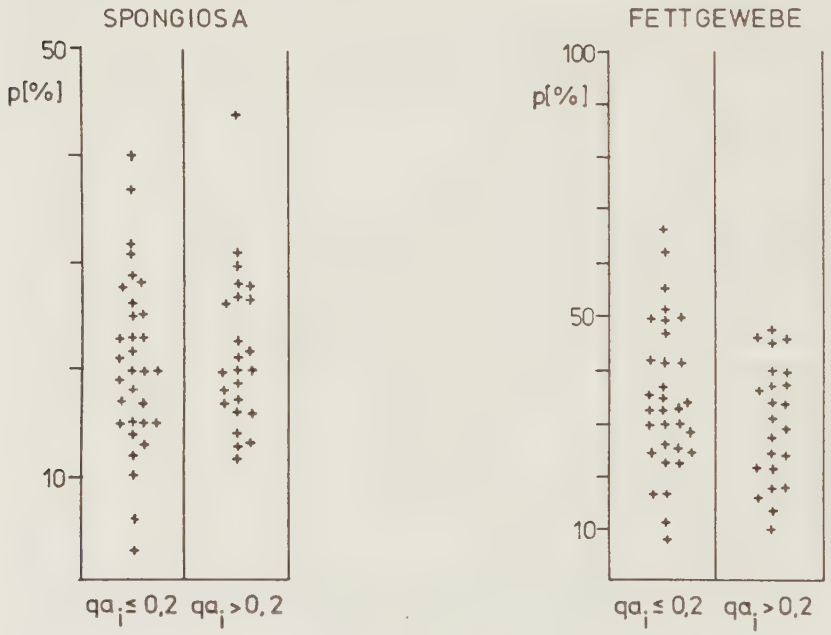

Abbildung 7.12: Verteilung der Werte für den prozentualen Anteil p von Spongiosa und Fettgewebe an der Knochenmarksschnittfläche in Abhängigkeit vom Quotienten qa_i (Anteil der Arteriolen mit Ablagerungen im Präparat i, Definition s.h. S. 74)

Verglichen mit den entsprechenden Normalwerten ist, wie die Tabelle (7.26) zeigt, das Spongiosavolumen vermindert, der Fettgewebsanteil dagegen erhöht.

Tabelle 7.26: Mittelwerte für den Anteil von Spongiosa und Fettgewebe bei Patienten mit Ablagerungen der Strukturform 1, verglichen mit den Normalwerten nach Bartl et al (16)

	Spongiosaanteil (%)		Fettgewebsanteil (%)	
	Mittelwert	σ	Mittelwert	σ
Normalwerte	26	5,1	26	7
Ablagerungen der Strukturform	21	7,8	33	13

7.9 Ergebnisse der histologischen Auswertung von Präparaten mit Proteinablagerungen der Strukturform 2 oder 3

7.9.1 Anteil der Gefäße mit Ablagerungen

Die Ablagerungen der Strukturform 2 oder 3 wurden auf Seite 51 beschrieben. In Abbildung (7.13) ist für jeden Patienten die Zahl der Arterien mit diesen Ablagerungen gegen die Gesamtzahl der Arterien im jeweiligen Präparat aufgetragen, in Abbildung (7.14) entsprechend die Zahl der Arteriolen.

Im Vergleich zu Ablagerungen der Strukturform 1 fällt auf, daß der Anteil der Gefäße mit Ablagerungen im Durchschnitt geringer ist, vor allem bei Arteriolen.

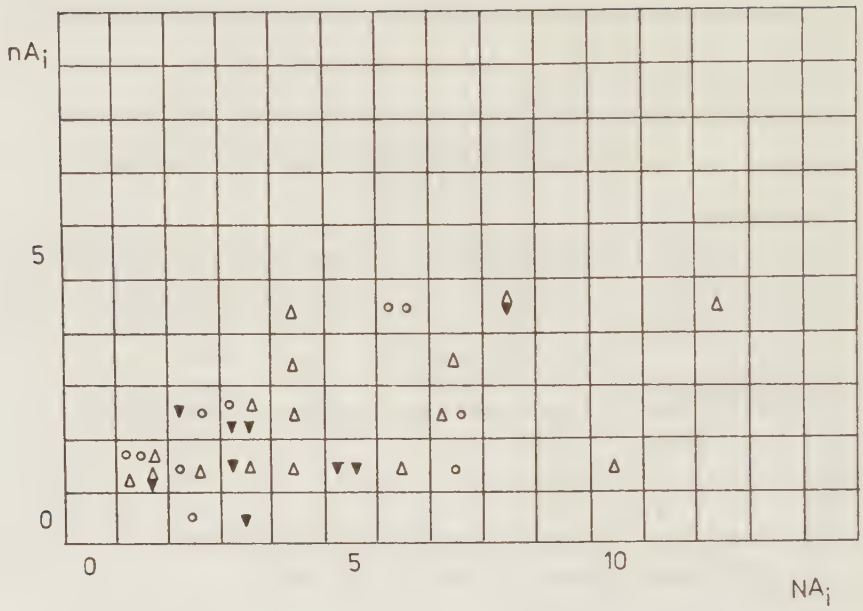

Abbildung 7.13: Zahl der Arterien mit Ablagerungen der Strukturform 2/3

Für jeden Patienten ist das Wertepaar (nA_i, NA_i) aufgetragen

NA_i = Zahl der Arterien im Präparat i

nA_i = Zahl der Arterien mit Ablagerungen der Strukturform 2 oder 3 im Präparat i

Δ = Krankheitsgruppe AA
▼ = Krankheitsgruppe AL
o = Krankheitsgruppe O
◊ = Krankheitsgruppe AA/AL

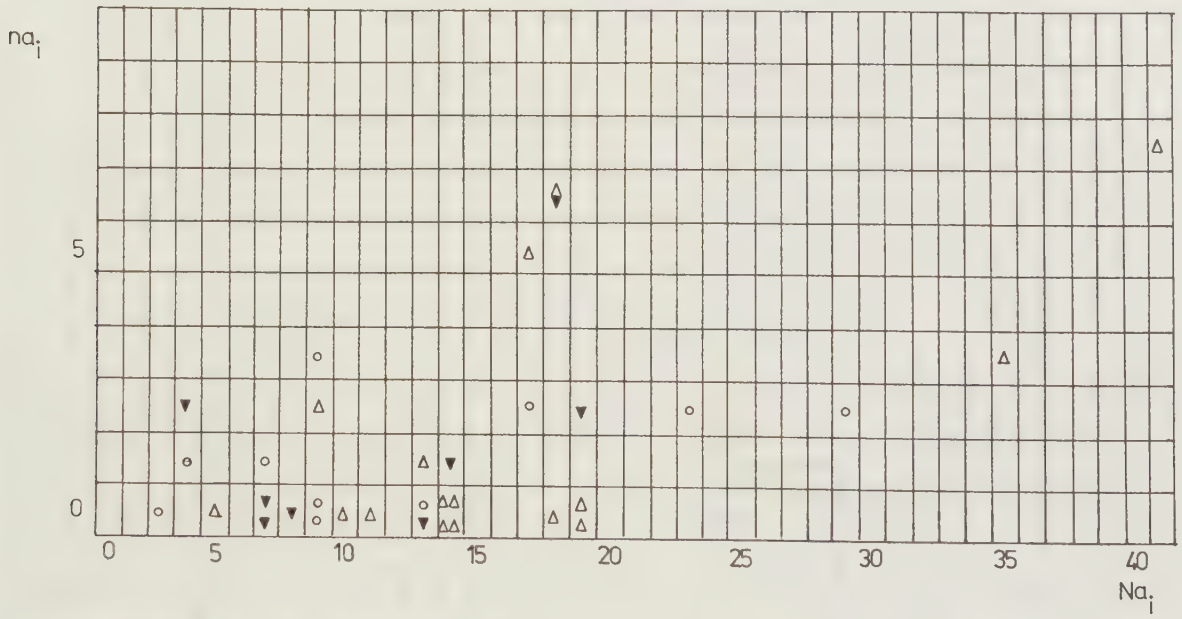

Abbildung 7.14: Zahl der Arteriolen mit Ablagerungen der Strukturform 2 oder 3

Für jeden Patienten ist das Wertepaar (na_i, Na_i) aufgetragen
Na_i = Zahl der Arteriolen im Präparat i
na_i = Zahl der Arteriolen mit Ablagerungen der Strukturform 2 oder 3 im Präparat i
Δ = Krankheitsgruppe AA, ▼ = Krankheitsgruppe AL
o = Krankheitsgruppe 0 ◊ = Krankheitsgruppe AA/AL

Analog zu den Ablagerungen der Strukturform 1 wurde für jedes Präparat der Anteil qA_i der Arterien sowie der Anteil qa_i der Arteriolen mit Ablagerungen der Strukturform 2 oder 3 an der Gesamtzahl der Arterien bzw. Arteriolen bestimmt. Ihre Verteilung in den Krankheitsgruppen AA, AL, O, AA/AL ist in den Abbildungen (7.15) und (7.16) dargestellt, deren Mittelwerte in Tabelle (7.27).

Weder für die Quotienten qA_i noch für qa_i ist im Gegensatz zu Ablagerungen der Strukturform 1 ein Unterschied zwischen den Krankheitsgruppen erkennbar.

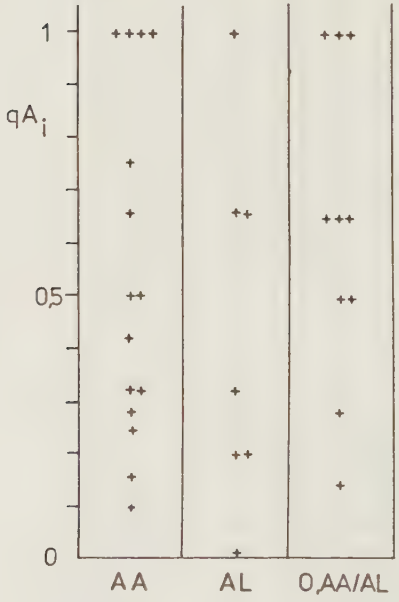

Abbildung 7.15:
Verteilung der Quotienten qA_i innerhalb der Krankheitsgruppen AA, AL, O, AA/AL

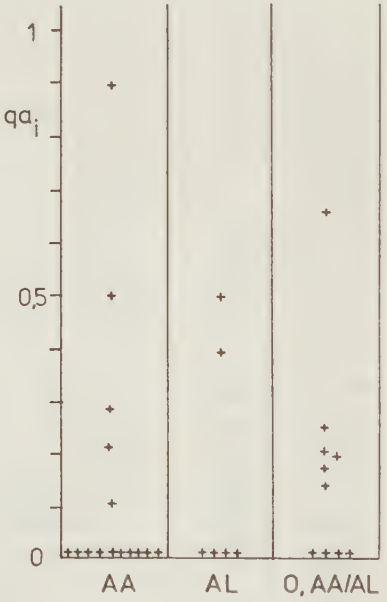

Abbildung 7.16:
Verteilung der Quotienten qa_i innerhalb der Krankheitsgruppen AA, AL, O, AA/AL

Erläuterungen zu Abbildung (7.15) und (7.16):

$$qA_i = \frac{\text{Zahl der Arterien mit Ablagerungen der Strukturform 2/3}}{\text{Gesamtzahl der Arterien}} \quad \text{im Präparat i}$$

$$qa_i = \frac{\text{Zahl der Arteriolen mit Ablagerungen der Struktur 2/3}}{\text{Gesamtzahl der Arteriolen}} \quad \text{im Präparat i}$$

Definition der Krankheitsgruppen s.h. S. 58

Tabelle 7.27: Mittelwerte qA und qa sowie Standardabweichung σ der Quotienten qA_i und qa_i (Definition in den Erläuterungen zur Abbildung (7.15) und (7.16)).
AA, AL, O, AA/AL = Krankheitsgruppen (s.h. S. 58)
N = Zahl der Patienten

	Arterien			Arteriolen		
Krankheitsgruppe	N	qA	σ	N	qa	σ
AA	15	0,55	0,33	15	0,06	0,10
AL	7	0,43	0,35	7	0,09	0,20
O, AA/AL	11	0,58	0,34	11	0,12	0,13
gesamt	33	0,53	0,33	33	0,09	0,20

Verglichen mit Ablagerungen der Strukturform 1 ist die Verteilung der Quotienten qa_i jedoch deutlich zu niedrigeren Werten hin verschoben ($\alpha < 0,01$ nach dem Mann-Whitney-Wilcoxon Test). Für die Quotienten qA_i sind dagegen keine Unterschiede zwischen den verschiedenen Strukturformen feststellbar.

7.9.2 Verteilung der Ablagerungen der Strukturform 2 oder 3 innerhalb der Gefäßwand

Wie bei Ablagerungen der Strukturform 1 wurde die Verteilung der Ablagerungen der Form 2 oder 3 in der Gefäßwand untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle (7.28) zusammengefaßt, wobei ebenso unterschieden wurde zwischen Präparaten, in denen nur die Intima und die Media betroffen sind ("zentrale Ablagerungen") und Präparaten, in denen auch in der Adventitia und perivaskulär Ablagerungen auftraten. Zum Vergleich sind die Ergebnisse bei Ablagerungen der Strukturform 1 mit angegeben.

Tabelle 7.28: Zahl der Präparate mit ausschließlich zentralen Ablagerungen (nur in Intima und Media) sowie Zahl der Präparate mit zusätzlichen peripheren Ablagerungen (in Adventitia oder perivaskulär)

	Verteilung	
	zentral	peripher
Strukturform 1	39	24
Strukturform 2 oder 3	30	3

Es wird deutlich, daß Präparate mit "peripheren" Ablagerungen bei der Strukturform 1 wesentlich häufiger sind ($\alpha < 0{,}005$ nach dem χ^2-Test). Ablagerungen der Strukturform 2 oder 3 finden sich fast ausschließlich in der Intima oder Media.

7.9.3 Ablagerungen in arteriellen Kapillaren, Sinus, Interstitium, Periost oder angrenzendem Muskel- und Fettgewebe

Ablagerungen der Strukturform 2 oder 3 mit dieser Lokalisation wurden nicht beobachtet.

7.9.4. Stärke der Ablagerungen innerhalb der Gefäßwand

Analog zur Abbildung (7.10) für Ablagerungen der Strukturform 1 ist in Abbildung (7.17) die Häufigkeit angegeben, mit der Ablagerungen der Strukturform 2 oder 3 in den Stärkegraden I bis IV in Arterien bzw. Arteriolen zu beobachten waren. Aus dem Vergleich beider Abbildungen wird deutlich, daß Ablagerungen der Strukturform 2 oder 3 in der Gefäßwand weniger ausgedehnt sind.

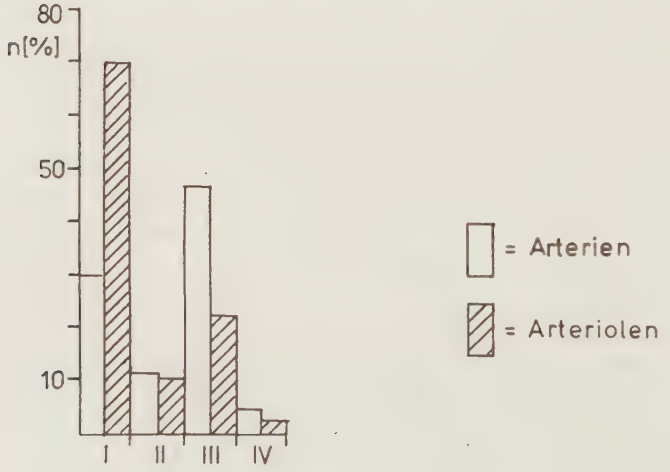

Abbildung 7.17: prozentuale Häufigkeit der Stärkegrade I bis IV (Definition s.h. S. 49) bei Proteinablagerungen der Strukturform 2 oder 3 in den Gefäßen. n = Mittelwert der Quotienten

$$n_i = \frac{\text{Zahl der Gefäße mit Ablagerungen der Stärke I, II, III, IV}}{\text{Gesamtzahl der Gefäße mit Ablagerungen im Präparat } i}$$

7.9.5. Abhängigkeit zwischen Proteinurie und Ablagerungen der Strukturform 2 oder 3

In Tabelle (7.29) sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der Quotienten qA_i und qa_i (Definition s.h. S. 92) bei Patienten mit einer Proteinurie denen bei Patienten ohne Proteinurie gegenübergestellt. Für die Verteilung dieser Werte konnte im Gegensatz zu Ablagerungen der Strukturform 1 keine Abhängigkeit von einer Proteinurie festgestellt werden.

Tabelle 7.29: Mittelwerte qA und qa sowie Standardabweichung σ der Quotienten qA_i und qa_i (Definition s.h. S. 92) bei Patienten mit Proteinurie (+) und Patienten ohne Proteinurie($\emptyset$). N = Zahl der Patienten

Proteinurie	Arterien			Arteriolen		
	N	qA	σ	N	qa	σ
$\emptyset$	28	0,56	0,34	28	0,08	0,13
+	5	0,39	0,26	5	0,10	0,14

7.9.6. Zusammenhang zwischen Ablagerungen der Strukturform 2 oder 3 und den Ergebnissen der Serum-Elektrophorese

In Tabelle (7.30) ist in Abhängigkeit vom Anteil der Arteriolen mit Proteinablagerungen der Strukturform 2 oder 3 die Häufigkeit pathologischer und normaler Werte in der Serum-Elektrophorese angegeben.
Ein Vergleich der Häufigkeit ist wegen der geringen Zahl der Präparate mit stärkerem Befall der Arteriolen nicht möglich.

Tabelle 7.30: Zahl der Patienten mit normalen bzw. pathologischen Ergebnissen der Elektrophorese.
Normalbereiche: Ges. E. (Gesamteiweiß) > 65 g/l
Alb (Albumine) > 55 %, α_1 = 2-4 %, α_2 = 7-10 %, β = 8-13 %, γ = 14-20 %
qa_i = Anteil der Arteriolen mit Ablagerungen im Präparat i
Definition s.h. S. 92

	Wertebereich	Fraktionen der Elektrophorese					
		Ges.E.	Alb	α_1	α_2	β	γ
$qa_i \leq 0{,}2$	normal	20	13	12	14	17	16
	pathologisch	1	8	9	8	3	5
$qa_i > 0{,}2$	normal	4	1	2	3	3	0
	pathologisch	1	2	2	2	1	3

7.9.7 Unspezifische Knochenmarksreaktionen bei Proteinablagerungen der Strukturform 2 oder 3

In Tabelle (7.31) ist die Häufigkeit qualitativ ausgewerteter unspezifischer Reaktionen des Knochenmarks angegeben, in Tabelle (7.32) die Häufigkeitsverteilung der Gewebsmastzellen und Makrophagen.

Tabelle 7.31: Häufigkeit von unspezifischen Veränderungen des Knochenmarks bei Patienten mit Ablagerungen der Strukturform 2 oder 3
diff = diffuse Vermehrung, herdf = herdförmige Vermehrung
peri = perivaskuläre Vermehrung
+ = Veränderung vorhanden, – = Veränderung nicht vorhanden

Lymphozyten				Plasmazellen				Eosinophilie		Fibrose	
diff		herdf		diff		peri					
–	+	–	+	–	+	–	+	–	+	–	+
30	3	27	6	13	20	10	23	19	14	23	6

Tabelle 7.32: Häufigkeitsverteilung für Makrophagen und Gewebsmastzellen. Angegeben ist die Zahl pro mm² Schnittfläche des Präparats

Makrophagen/mm²				Gewebsmastzellen/mm²		
0-5	5,1-10	10,1-15	> 15	0-1	1,1-2	> 2
24	2	2	5	22	8	3

Der Vergleich mit Tabelle (7.24) ergibt, daß Präparate mit mehr als 5 Makrophagen/mm² bei Ablagerungen der Strukturform 1 deutlich häufiger sind ($\alpha < 0{,}05$ nach dem χ^2-Test). Für die übrigen Parameter bestehen keine wesentlichen Unterschiede.

7.9.8. Anteil von Spongiosa und Fettgewebe an der Schnittfläche bei Patienten mit Ablagerungen der Strukturform 2 oder 3

In Abbildung (7.18) ist die Verteilung der Werte für den prozentualen Anteil von Spongiosa und Fettgewebe dargestellt. Unterschiede zu Präparaten mit Ablagerungen der Strukturform 1 sind nicht feststellbar.

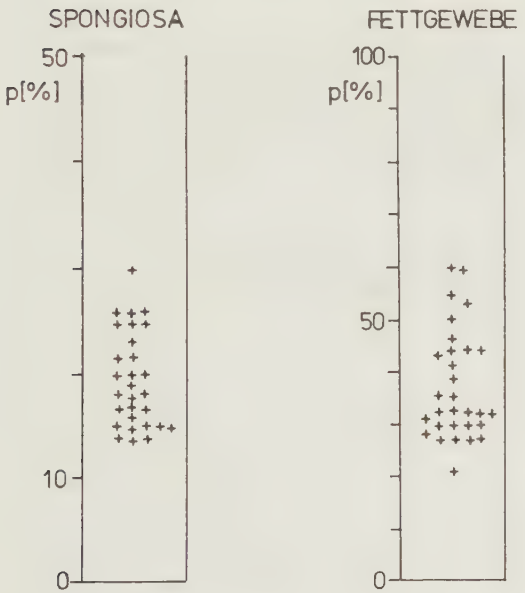

Abbildung 7.18: Verteilung der Werte für den Anteil p von Spongiosa und Fettgewebe an der Knochenmarksschnittfläche in Präparaten mit Ablagerungen der Strukturform 2 oder 3

7.10. Zusammenfassender Vergleich zwischen den verschiedenen Formen der beobachteten Proteinablagerungen

Nach den Ergebnissen der Auswertung der Präparate sind folgende wichtige Unterschiede zwischen den verschiedenen Formen der Proteinablagerungen hervorzuheben:

a) typische Symptome wie Hepatomegalie, Proteinurie sind bei Ablagerungen der Strukturform 1 häufiger
b) bei gesicherten Amyloidosen wurden fast ausschließlich Ablagerungen der Strukturform 1 beobachtet
c) Ablagerungen in den Arteriolen sind bei der Strukturform 1 häufiger, Ablagerungen in Arterien sind etwa gleich häufig
d) Ablagerungen in der Adventitia oder perivaskulär finden sich fast nur bei der Strukturform 1
e) interstitielle Ablagerungen treten ausschließlich bei der Strukturform 1 auf, dabei vor allem in Präparaten mit starkem Befall der Arteriolen
f) die Häufigkeit der Proteinurie war bei der Strukturform 1 abhängig von der Zahl der Arteriolen mit Ablagerungen
g) die einzelnen Fraktionen der Serum-Elektrophorese waren bei der Strukturform 1 stärker verändert
h) eine Vermehrung von Makrophagen war ebenfalls in Präparaten mit Ablagerungen der Strukturform 1 häufiger zu beobachten

8. Diskussion der Ergebnisse

8.1. Einteilung der Ablagerungen in verschiedene Strukturformen

Basophile Ablagerungen in den Gefäßwänden nach Färbung mit Gallaminblau-Giemsa sind nicht spezifisch für Amyloid. Differentialdiagnostisch ist vor allem die Gefäßhyalinose zu berücksichtigen, eine allgemeine Bezeichnung für degenerative Gefäßveränderungen mit Ablagerung einer proteinhaltigen homogenen glasigen Substanz (44 b, 81 a, 74 a).

Wir haben deshalb die Studie auf alle markanten Ablagerungen von Proteinsubstanz in der Knochenmarksbiopsie ausgedehnt, die in Zusammenhang mit der Diagnose oder Verdachtsdiagnose Amyloidose beobachtet wurden und bezeichnen getrennt zunächst nur drei verschiedene Strukturformen von Ablagerungen, die in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle in den Gefäßen lokalisiert sind.

Unter Ablagerungen der Strukturform 1 sind stark basophile Ablagerungen zu verstehen, deren Dichte vom Zentrum zum Rand hin abnimmt, so daß eine wolkige Struktur entsteht. Diese Strukturform entspricht offenbar den in der Literatur als typisch für Amyloid angesehenen Ablagerungen (63, 44 a). Die interstitiellen Ablagerungen entsprechen in ihrer Struktur den Ablagerungen der Form 1.

Mit Ablagerungen der Strukturform 2 werden homogenere, sich weniger intensiv anfärbende Proteinablagerungen bezeichnet. Ihrer Struktur nach entsprechen sie den in früheren Veröffentlichungen als hyalin bezeichneten Ablagerungen (44 b, 81 a, b).

Bandartige, stark basophile Ablagerungen, die zwischen den Zellen der Gefäßwand liegen, werden unter dem Begriff Strukturform 3 zusammengefaßt. Auch für sie wurde in einer früheren Veröffentlichung die Bezeichnung "hyaline Ablagerungen" verwendet (74 a).

Anhand der Ergebnisse der histologischen Auswertung sowie der Auswertung klinischer und laborchemischer Befunde soll im Folgenden die Bedeutung dieser Ablagerungen für die Diagnose der Amyloidose diskutiert werden.

8.2. Lokalisation und Stärke der Ablagerungen im Knochenmark

Daß die Ablagerungen in den Knochenmarksgefäßen die Hauptmanifestation der Amyloidose in diesem Organ sind, wurde in verschiedenen Arbeiten hervorgehoben (144, 149, 63, 156, 212). Bisher existieren jedoch keine systematischen Untersuchungen über deren Stärke sowie den Anteil der Gefäße mit entsprechenden Ablagerungen im Vergleich zur Gesamtzahl der Gefäße. Nach den Ergebnissen dieser Studie kann man für Ablagerungen der Strukturform 1 folgende Aussagen machen:

a) Der Anteil der Arterien mit diesen Ablagerungen an der Gesamtzahl der Arterien beträgt im Durchschnitt 65 % und liegt deutlich höher als der entsprechende Wert für Arteriolen, der nur 30 % im Durchschnitt beträgt.
b) In mehr als der Hälfte der 66 Präparate mit Ablagerungen der Strukturform 1 betrug der Anteil der Arteriolen mit Ablagerungen weniger als 20 %. Für eine hohe Nachweiswahrscheinlichkeit von Gefäßamyloid ist es also wichtig, daß entsprechend viele Gefäßquerschnitte im Präparat enthalten sind, was nur bei geeigneten Biopsietechniken der Fall ist.
c) Mit dem Anteil der von den Ablagerungen betroffenen Arteriolen steigt im Durchschnitt die Stärke der Ablagerungen innerhalb der Gefäßwand an, allerdings mit einer großen Variationsbreite zwischen verschiedenen Präparaten.

Nach Heller, Missmahl (126) gibt es deutliche Unterschiede zwischen periretikulären und perikollagenen Amyloidosen bezüglich der Lokalisation der Ablagerungen in der Gefäßwand. Periretikuläre Amyloidosen sind danach durch eine "zentrale" Ablagerung (Intima, Media), perikollagene Amyloidosen durch periphere Ablagerungen (Media, Adventitia) gekennzeichnet. Von Gilat et al (102) wurden in Übereinstimmung damit Ablagerungen im Gastrointestinaltrakt in zwei sich ausschließenden Formen beobachtet, entweder in Intima und Media bei sekundären Amyloidosen (einschließlich familiäres Mittelmeerfieber) oder nur in Media und Adventitia bei primären oder myelomassoziierten Amyloidosen.

Nach den eigenen Ergebnissen kommen zentrale Ablagerungen bei Patienten der Gruppe AA (sekundäre Amyloidosen) zwar ebenfalls häufiger vor als in Gruppe AL (primäre Amyloidosen, multiples Myelom, Paraproteinosen), der Unterschied ist jedoch keineswegs so deutlich wie in den beiden zitierten Arbeiten. Stärker als von der Krankheitsgruppe ist die Lokalisation vom Anteil der Gefäße mit Ablagerungen abhängig. Die Häufigkeit peripherer Ablagerungen steigt mit der Zahl der betroffenen Gefäße. Das spricht für eine Ablagerung vom Gefäßlumen her, in Übereinstimmung mit den Ergebnis einer von Mc-Kinney (141) durchgeführten Studie über Ablagerungen in den Gefäßen von Niere und Milz (die allerdings nur anhand von 3 Fällen durchgeführt wurde).
Interstitielle Ablagerungen waren nur in 11 von 66 Fällen zu beobachten, und zwar immer in Verbindung mit Ablagerungen der Strukturform 1 in den Gefäßen sowie nur bei Patienten, die in die Gruppe der Immunamyloidosen einzuordnen waren, Patienten ohne bekannter Grundkrankheit oder Patienten, bei denen keine Zuordnung möglich war, nicht dagegen bei sekundären Amyloidosen.
Der Anteil der Arteriolen mit Ablagerungen lag in Präparaten mit interstitiellen Ablagerungen im Durchschnitt deutlich höher. Ebenso waren Ablagerungen in arteriellen Kapillaren sowie in den Sinus in der Mehrzahl mit interstitiellen und periostalen Ablagerungen korreliert. In Übereinstimmung mit früheren Arbeiten (63, 175) berechtigt dies zu der Annahme, daß die Amyloidose im Knochenmark in den Gefäßen beginnt.
Daß vaskuläre Ablagerungen im Knochenmark häufiger als interstitielle sind, war bereits Ergebnis früherer Arbeiten (144, 149, 63, 156) (s.h. Tabelle 5.4). Allerdings war der Unterschied weniger ausgeprägt als in der vorliegenden Studie, eventuell bedingt durch Unterschiede in der Häufigkeit der Grundkrankheiten, der Biopsietechnik sowie der histologischen Färbung. Vaskuläre Ablagerungen können wegen der zahlreicheren Gefäßquerschnitte in der Myelotomie besser erfaßt werden als in der Knochenmarkspunktion.
Vaskuläre Ablagerungen der Strukturform 2 oder 3 unterscheiden sich davon durch die deutlich geringere Beteiligung der Arteriolen, durch die Lokalisation fast nur in der Intima und Media (v.a. Intima) sowie durch das Fehlen von interstitiellen Ablagerungen.
Nicht nur der Anteil der Arteriolen mit Ablagerungen ist dabei geringer, sondern auch die Stärke der Ablagerungen in der Gefäßwand. Das Ausmaß der Gefäßschädigung ist also geringer als bei Ablagerungen der Strukturform 1.

8.3 Klinische Diagnosen

52 von 66 Patienten mit Proteinablagerungen der Strukturform 1 (78 %) hatten für die Amyloidose typische Grundkrankheiten. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer Arbeiten über Amyloidose (s.h. Tabelle 2.2) machen chronische bakterielle Entzündungen den Hauptanteil aus (21 von 66), unter diesen wiederum vor allem die Tuberkulose, gefolgt von der Pyelonephrotis. Nichtbakterielle Entzündungen sind etwas seltener (13 von 66 Patienten), wobei vor allem die chronische Polyarthritis von Bedeutung ist. Statistische Aussagen sind auf Grund einer zu geringen Fallzahl nicht möglich. Bei 8 Patienten war die Diagnose Plasmozytom gestellt worden. Neben der Tbc und der chronischen Polyarthritis war sie die am häufigsten vertretene Diagnose in Übereinstimmung mit den Angaben in der Literatur (s.h. Tabelle 2.1). Ebenso häufig wurde eine Paraproteinurie oder Paraproteinämie ohne Osteolysen beobachtet. In 6 Fällen lautete die Diagnose "primäre Amyloidose".

Über eine Patientin in dieser Studie mit erworbener Agammaglobulinämie und Amyloidose haben bereits in einer früheren Arbeit Goldbach und Wittwer berichtet (116). In der Knochenmarksbiopsie dieser Patientin waren keine Amyloidablagerungen nachweisbar.

Besonders zu erwähnen ist auch ein Patient mit familiärem Mittelmeerfieber mit Proteinablagerungen der Strukturform 1 im Knochenmark. Insgesamt waren 29 von 66 Patienten mit Ablagerungen der Form 1 von ihrer Grundkrankheit her den sekundären Amyloidosen zuzuordnen, 20 den Immunamyloidosen, was etwa den Angaben in der Literatur entspricht.

Eine besondere Bevorzugung eines bestimmten Amyloidosetyps ist bei Ablagerungen der Form 1 im Knochenmark also nicht feststellbar. Auch die Häufigkeit der Grundkrankheiten entspricht im Wesentlichen den in Tabelle (2.2) angegebenen Literaturergebnissen.

Auch zwischen den verschiedenen Formen von Ablagerungen im Knochenmark sind keine auffallenden Unterschiede im Krankheitsspektrum erkennbar.

8.4. Alters- und Geschlechtsverteilung

Auffallend war, daß Ablagerungen der Strukturform 1, wie die Amyloidosen einer früheren Studie (33), eine doppelgipflige Altersverteilung aufweisen, mit einem Maximum in der 5. und in der 7. Dekade. Ablagerungen der Strukturform 2 oder 3 zeigten dagegen einen eher stetigen Anstieg mit dem Alter. Unabhängig von der Strukturform der Ablagerungen war dabei das mittlere Alter in der Gruppe AA geringer als in der Gruppe AL, der Anteil der Frauen dagegen höher. Das Durchschnittsalter der Frauen mit Krankheiten aus der Gruppe AA (sekundäre Amyloidosen) war deutlich höher als das der Männer.

8.5. Symptomatik

Die Symptomatik der Amyloidose wurde nach Literaturangaben in einem früheren Kapitel ausführlich beschrieben.
Die Proteinurie ist danach die häufigste Manifestation der Amyloidose sowohl bei den Immunamyloidosen als auch bei den sekundären Amyloidosen. Auch die Hepatomegalie ist bei beiden Formen relativ häufig zu beobachten. Die Herzinsuffizienz oder andere kardiale Störungen (EKG-Veränderungen) treten bevorzugt bei Immunamyloidosen auf. Sie sind dort zwar weniger häufig als die Proteinurie, von der Prognose her jedoch entscheidender. Zu den seltenen Symptomen gehören gastrointestinale Symptome, die Makroglossie, Polyneuropathie, Karpaltunnelsyndrom oder Purpura.
Nach den Ergebnissen dieser Studie gehörten ebenfalls die Proteinurie sowie die Hepatomegalie zu den führenden Symptomen, und zwar bei Patienten mit Ablagerungen der Strukturform 1 deutlich häufiger (in 33 bzw. 29 von 66 Fällen) als bei Patienten mit Ablagerungen der Form 2 oder 3 (in 6 bzw. 7 von 33 Fällen).
Wesentlich seltener waren eine Herzinsuffizienz (in 9 von 66 Fällen) sowie andere Zeichen einer mesenchymalen Amyloidablagerung wie Polyneuropathie (4 von 66 Fällen), Makroglossie (1 von 66 Fällen) oder Karpaltunnelsyndrom.
EKG-Symptome, v.a. in Form von Erregungsleitungsstörungen und Erregungsrückbildungsstörungen traten ebenfalls bevorzugt bei Ablagerungen der Strukturform 1 auf.

Andere Symptome wie Gewichtsabnahme, Durchfälle, Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Schwäche oder Oberbauchbeschwerden, die beobachtet wurden, können zwar ebenfalls durch eine Amyloidose verursacht sein, sind jedoch diagnostisch weniger aussagekräftig.

Ablagerungen der Form 1 im Knochenmark waren bei gesicherten Amyloidosen deutlich häufiger mit einer Proteinurie assoziiert als in den Fällen, in denen die Diagnose nur auf den Veränderungen im Knochenmark beruhte. Die Kombination von Hepatomegalie und Proteinurie war fast ausschließlich bei Patienten mit gesicherter Amyloidose zu beobachten. Als Erklärung dafür kommt einerseits natürlich die Möglichkeit falsch positiver Ergebnisse in Frage, da die üblicherweise zum Amyloidnachweis verwendeten Färbemethoden nur in Stichproben angewendet wurden. Bei der Beurteilung des Zusammenhangs zwischen klinischen Befunden und der Diagnose "gesicherte Amyloidose" ist jedoch zu berücksichtigen, daß die Indikation zur Histobiopsie zum Amyloidnachweis in Organen wie Rektum oder Niere ja in der Regel auf Grund entsprechender Verdachtsmomente gestellt wird, vor allem bei entsprechenden Grundkrankheiten (175, 216). Die Ergebnisse können danach so gedeutet werden, daß Ablagerungen im Knochenmark häufig bereits vor entsprechenden klinischen Symptomen nachweisbar sein können. Für diese Erklärung spricht die beobachtete Abhängigkeit zwischen der Proteinurie und dem prozentualen Anteil der Gefäße mit Ablagerungen.

Eine Kombination von Symptomen wie Proteinurie, Hepatomegalie, kardialen oder gastrointestinalen Symptomen fand sich bei 30 von 66 Patienten mit Ablagerungen der Strukturform 1, dagegen nur bei 7 von 33 Patienten mit Ablagerungen der Form 2 oder 3.

Die Symptomatik bei Ablagerungen der Strukturform 1 im Knochenmark unterscheidet sich also nicht wesentlich von den aus der Literatur bekannten Ergebnissen, wenn auch die Häufigkeit dieser Symptome in der vorliegenden Studie im Allgemeinen geringer war.

8.6. Veränderung klinisch-chemischer Parameter

Wie aus der Art der zu Grunde liegenden Krankheiten zu erwarten ist, war die Blutsenkungsgeschwindigkeit in der Mehrzahl der Fälle unabhängig von der Strukturform der Ablagerungen erhöht, nämlich in 79 % bei der Form 1, in 67 % bei der Form 2 oder 3. Die Ergebnisse sind in Übereinstimmung mit den Literaturergebnissen (147, 148, 33, 231, 56).

Die Niereninsuffizienz ist, wie aus den in einem früheren Kapitel zusammengefaßten Literaturangaben hervorgeht, häufige Todesursache vor allem bei sekundären Amyloidosen. Die Angaben über die Urämiehäufigkeit schwanken zwischen 11 und 78 % (letzter Wert bei sekundären Amyloidosen).

Erhöhte Kreatininwerte lagen in unserer Studie bei 27 von 50 Patienten mit Ablagerungen der Strukturform 1, bei denen Kreatininwerte bestimmt worden waren, vor, das entspricht 54 %. In der Literatur sind Werte von 78 % bei sekundären Amyloidosen (176) sowie 48 bzw. 60 % bei primären oder myelomassoziierten Amyloidosen(148) genannt worden.

Bei 18 von 27 Patienten mit pathologischen Kreatininwerten lag gleichzeitig eine Proteinurie vor, dagegen nur bei 8 von 23 Patienten mit normalen Kreatininwerten. Auch diese Ergebnisse weisen darauf hin, daß Proteinablagerungen der Form 1 im Knochenmark ein Frühsymptom darstellen.

Nach den Ergebnissen anderer Studien war eine Verminderung der Erythrozytenzahl sowie des Hämoglobinwertes in 29 bis 52 % Begleitsymptom bei Amyloidosen (33, 147, 148), nach den eigenen Ergebnissen waren diese Werte in 62 % vermindert, unabhängig von der Strukturform der Proteinablagerungen. Sie sind erklärbar aus dem Spektrum der Grundkrankheiten, also vor allem chronisch entzündlichen Krankheiten. Es konnte keine Zunahme dieser Veränderungen bei Patienten mit stärkeren Gefäßablagerungen gefunden werden, eine Erniedrigung der Thrombozytenzahl in Zusammenhang mit Ablagerungen der Strukturform 1 trat sogar häufiger bei Patienten mit geringeren Ablagerungen in den Gefäßen auf. Offenbar sind also nicht die Ablagerungen im Knochenmark Ursache dieser Veränderungen.

Wie in anderen Veröffentlichungen (148, 33, 123) waren die Fraktionen der Elektrophorese häufig im Sinne einer Erniedrigung des Gesamteiweißes und der Albuminwerte sowie einer Vermehrung von α_1-, α_2-, und β-Globulinen verändert. Die Veränderungen sind in Übereinstimmung mit dem häufigen

Auftreten einer Proteinurie bzw. eines nephrotischen Syndroms. Vor allem die Werte für Gesamteiweiß, Albumin sowie α_2 - Globuline waren bei Ablagerungen der Strukturform 1 deutlich häufiger verändert als bei Ablagerungen der Form 2 oder 3.

Amyloid vom Typ AL setzt sich bekanntlich aus Immunglobulinen bzw. deren Bruchstücken zusammen. λ - Ketten besitzen, wie aus verschiedenen in Tabelle (2.6) zusammengefaßten Veröffentlichungen hervorgeht (189, 183, 148), dabei eine höhere Neigung zur Amyloidbildung als κ - Ketten. In der vorliegenden Studie waren bei Patienten mit Ablagerungen der Strukturform 1 κ - und λ - Ketten etwa gleich häufig (6 Patienten mit κ -, 8 Patienten mit λ - Ketten). Berücksichtigt man, daß κ - Ketten bei Patienten mit multiplem Myelom oder Paraproteinosen ohne Amyloidose in der Regel häufiger sind als λ - Ketten (189, 238), so bestätigen diese Ergebnisse in der Tendenz die höhere amyloidogenetische Potenz der λ - Ketten. Allerdings war die Zahl der Fälle zu gering, um genauere Aussagen zu ermöglichen.

8.7. Abhängigkeit verschiedener klinischer Parameter von der Stärke der Ablagerungen im Knochenmarksschnitt

Um die Bedeutung der beobachteten Proteinablagerungen im Knochenmark beurteilen zu können, wurde besonderes Gewicht auf das Aufzeigen von Beziehungen zwischen der Häufigkeit dieser Ablagerungen in den Gefäßen mit klinischen Parametern gelegt. Die Ergebnisse beziehen sich im Wesentlichen auf Ablagerungen der Strukturform 1. Die Zahl der Präparate, in denen Gefäße mit Ablagerungen der Strukturform 2 oder 3 in größerer Zahl auftraten, war zu gering, um Aussagen über entsprechende Beziehungen machen zu können.

Es ergaben sich folgende Zusammenhänge:

a) bei Patienten mit Grundkrankheiten entsprechend den Immunamyloidosen ist der Anteil der Arteriolen mit Ablagerungen der Strukturform 1 deutlich höher als bei Grundkrankheiten, die zu sekundären Amyloidosen (Typ AA-Amyloidosen) führen. Für den Anteil der Arterien konnte keine derartige Abhängigkeit festgestellt werden. Das scheint zunächst im Widerspruch zu den Ergebnissen anderer Arbeiten (126) zu stehen, nach

denen Arteriolen gerade bei sekundären Amyloidosen (periretikuläre Amyloidosen) bevorzugt betroffen sind. Eine Erklärung dafür kann in der Tatsache gesehen werden, daß Immunamyloidosen in der Regel rascher progredient sind (s.h. 28), so daß zum Zeitpunkt der Biopsie bereits ein fortgeschritteneres Krankheitsbild vorlag. Entsprechende Unterschiede zwischen Patienten mit bakteriellen Entzündungen, nicht-bakteriellen Entzündungen und neoplastischen Prozessen konnten nicht festgestellt werden, ebensowenig eine Abhängigkeit von der Dauer der Grundkrankheiten. Gerade bei sekundären Amyloidosen ist ja, wie aus der Literaturübersicht (s.h. S. 29) hervorgeht, die Spannbreite in der Dauer der Grundkrankheit bis zur Entstehung der Amyloidose außerordentlich hoch. Aus der Dauer der Grundkrankheit kann also nicht auf die Dauer der Amyloidose geschlossen werden. Insofern ist dieses Ergebnis auch verständlich.

b) eine sehr deutliche Abhängigkeit besteht zwischen einer Proteinurie, also dem klinischen Leitsymptom einer Amyloidose, und dem Anteil der Gefäße mit Ablagerungen der Strukturform 1. Sowohl der Anteil der Arteriolen als auch der Anteil der Arterien mit Ablagerungen ist bei Proteinurie im Durchschnitt deutlich höher, die histologischen Veränderungen im Knochenmark und in der Niere sind also miteinander korreliert. Für die Diagnose von Bedeutung ist die Tatsache, daß diese Ablagerungen auch bei Patienten ohne Proteinurie häufig nachweisbar waren, d.h. in einem Stadium, in dem klinische Hinweise auf eine Amyloidose fehlen. Die Knochenmarksbiopsie kann also die Diagnose Amyloidose bereits in einem frühen Krankheitsstadium ermöglichen.

c) Die Elektrophorese ist bei Ablagerungen der Strukturform 1 häufig im Sinne eines nephrotischen Syndroms verändert. Dabei sind pathologische Veränderungen im Gesamteiweiß, in der Albuminfraktion sowie in der α_1 - und α_2 - Fraktion stärker von der Proteinurie abhängig als vom Anteil der Arteriolen mit Ablagerungen, Veränderungen der β- und γ - Fraktion mehr von den Gefäßveränderungen. Die γ - Fraktion war in 21 von 34 pathologischen Werten erhöht, in 13 Fällen erniedrigt. Ähnliche Befunde wurden auch in anderen Arbeiten angegeben (148, 123, 161, 33, 155, 17, 140, 212, 69), vor allem eine Hypoproteinämie oder Hypalbuminämie.

8.8. Prognose

Angaben über die Überlebenszeit nach der Biopsie waren nur von 19 Patienten bekannt. In allen Fällen war sie kürzer als 1,5 Jahre. Auffallend war, daß in 16 Fällen dabei Ablagerungen vom Typ 1 vorhanden waren. Die Prognose dieser Patienten ist also offensichtlich wesentlich schlechter als von Patienten mit Ablagerungen der Strukturform 2 oder 3. Von den 66 Patienten mit diesen Ablagerungen sind danach mindestens 24 % innerhalb von 1,5 Jahren gestorben. In der Literatur wurden für die mittlere Überlebenszeit bei primären und myelomassoziierten Amyloidosen Werte von 4 bis 15 Monaten angegeben, für sekundäre Amyloidosen in Abhängigkeit von der Grundkrankheit 1 bis 8 Jahre. Genauere Angaben dazu finden sich in Tabelle (214) und(2.15).

8.9. Unspezifische Knochenmarksreaktionen

Eine Vermehrung von Plasmazellen im Knochenmark wurde, wie aus einer Zusammenstellung von Ergebnissen aus der Literatur hervorgeht, bei Amyloidosen häufig beobachtet, nämlich in 24 bis 95 % (148, 14, 51, 144, 183). Nach einer Studie von Kyle et al (149) tritt sie bei Knochenmarksablagerungen häufiger auf als bei Amyloidosen ohne Knochenmarksablagerungen (22/28 gegenüber 16/32). Die direkte Beziehung zur Pathogenese der Amyloidose ist durch die Beobachtung von intrazellulären Amyloidablagerungen bewiesen (60, 63).
Nach eigenen Ergebnissen war eine diffuse Plasmazellvermehrung bei 33 von 65 Patienten mit Ablagerungen der Strukturform 1 zu beobachten, eine perivaskuläre (an arteriellen Kapillaren) bei 44 von 65 Patienten. Letztere weist auf eine reaktive Plasmozytose hin (45), erstere auf eine autonome Proliferation von Plasmazellen (45, 15). Auffallend war, daß eine diffuse Plasmazellvermehrung auch in der Krankheitsgruppe AA, also bei sekundären Amyloidosen, in etwa der Hälfte der Fälle auftrat. Eine geringere Abhängigkeit von der Zahl der Gefäße mit Ablagerungen war nur für die diffuse Plasmozytose feststellbar, verständlich auf Grund der Tatsache, daß in der Gruppe mit stärkerem Gefäßbefall relativ mehr Fälle mit multiplem Myelom oder Paraproteinosen vertreten waren. Innerhalb der Krankheitsgruppe AA konnte keine Abhängigkeit festgestellt werden. Neben Plasmazellen spielen Fremdkörperriesenzellen bzw. retikuloen-

dotheliale Zellen eine wichtige Rolle in der Pathogenese, sichtbar an der engen Beziehung zu interstitiellen Ablagerungen (149, 10, 60), vor allem in Amyloidtumoren (95, 167, 70, 124, 38, 19, 254) sowie an intrazellulären Amyloideinschlüssen (60, 70). Nach der quantitativen Auswertung von Präparaten mit Ablagerungen der Form 1 ist die Zahl der Makrophagen pro Flächeneinheit in Präparaten mit stärkerem Gefäßbefall (Anteil der betroffenen Arteriolen größer als 20 %) deutlich höher. Bei interstitiellen Ablagerungen ist kein zusätzlicher Effekt nachweisbar, allerdings läßt die zu geringe Fallzahl dabei keine genaue Aussage zu.

Aus der Literatur ist bei Amyloidablagerungen in den Langerhans'schen Inseln des Pankreas eine positive Korrelation zwischen der Stärke der Amyloidablagerungen und der Zahl der Gewebsmastzellen bekannt (245, 180). Eine solche Beziehung ist nach den vorliegenden Ergebnissen im Knochenmark nicht nachweisbar. Die Häufigkeitsverteilung der Gewebsmastzellen entspricht unabhängig vom Ausmaß der Proteinablagerungen der Form 1 derjenigen bei Normalpersonen (201).

Herdförmige Lymphozyteninfiltrate kommen bei gesunden Personen in ca. 2 % der Fälle vor (45), in dieser Studie waren sie dagegen in Präparaten mit Proteinablagerungen der Form 1 in 17 % nachweisbar, jedoch ohne Korrelation zum Ausmaß der Gefäßveränderungen. Da Lymphozyteninfiltrate bei chronisch entzündlichen Erkrankungen vermehrt auftreten (45), kann man dieses Ergebnis als Ausdruck der vorliegenden Grundkrankheiten deuten.

Hinweise auf eine unspezifische Entzündung in Form einer Eosinophilie fanden sich in 32 % der Präparate mit Ablagerungen der Strukturform 1, mit einem Anstieg der Häufigkeit von 24 % bei geringer auf 43 % bei stärkerer Gefäßbeteiligung, eine perivaskuläre Fibrose als Hinweis auf eine Entzündung in 25 % der Fälle.

Präparate mit Ablagerungen der Strukturform 2 oder 3 weisen, abgesehen von einer deutlich geringeren Häufigkeit einer Makrophagenvermehrung, keine Unterschiede in den unspezifischen Knochenmarksreaktionen auf.

8.10. Veränderungen im Anteil von Spongiosa und Fettgewebe

Ausgedehnte Amyloidablagerungen können bekanntlich zu Knochendestruktionen mit pathologischen Frakturen führen (143, 243, 99, 121).
Das Spongiosavolumen war in dieser Studie im Durchschnitt etwas geringer als bei Normalpersonen, wobei in 59 % der untersuchten Präparate der Spongiosaanteil 20 % oder weniger betrug.
Umgekehrt war der Fettanteil erhöht, in 53 % der Präparate auf über 30 %.
Für keines dieser Merkmale war eine Abhängigkeit vom Ausmaß der Gefäßbeteiligung feststellbar. Als Ursache der Unterschiede kommt vor allem auch das höhere Lebensalter der Patienten dieser Studie in Frage.
Präparate mit Ablagerungen der Strukturform 2 oder 3 sind bezüglich Spongiosa- und Fettgewebsanteil vergleichbar.

8.11. Bedeutung der verschiedenen Strukturformen für die Diagnose der Amyloidose

Die Färbung mit Gallaminblau-Giemsa ist, wie bereits erwähnt wurde, nicht spezifisch für Amyloid. Um eine Aussage über die diagnostische Bedeutung der beschriebenen Proteinablagerungen in Bezug auf die Amyloidose zu erhalten, wurde deren Häufigkeit bei durch andere Methoden gesicherten Amyloidosen untersucht.
Eine gesicherte Amyloidose lag in 37 Fällen vor, und zwar bei 34 Patienten histobioptisch, bei 2 Patienten durch einen pathologischen Kongorottest (Verminderung der Anfangskonzentration im Serum um 86 bzw. 87 % nach 1 Stunde). Bei einem Patienten wurde die Diagnose auf Grund der typischen grünen Doppelbrechung von Ablagerungen im Knochenmark nach Färbung mit Kongorot als gesichert angesehen.
Für die Berechnung der Nachweiswahrscheinlichkeit der Amyloidose in der Knochenmarksbiopsie können nur die 32 Fälle berücksichtigt werden, bei denen die Amyloidose bereits vor der Knochenmarksbiopsie gesichert war. Ablagerungen im Knochenmark waren dabei immerhin in 78 % nachweisbar bzw. in 69 %, wenn man die Fälle nicht berücksichtigt, in denen Ablagerungen erst nach der Durchsicht der Präparate im Rahmen dieser Studie gefunden wurden.

Die Sensitivität ist also höher als die bereits in Tabelle (5.2) zusammengefaßten bisher in der Literatur angegebenen Ergebnisse, die zwischen 0 und 64 % liegen (147, 149, 123, 14, 148) und ist vergleichbar mit der von Rektumbiopsien, für die Werte zwischen 64 und 96 % bekannt sind (148, 14, 17, 30, 187, 185, 127, 5).

Besonders bemerkenswert ist, daß bei gesicherten Amyloidosen fast ausschließlich Ablagerungen der Strukturform 1, also stark basophile Ablagerungen mit typisch wolkiger Struktur, beobachtet wurden (24 von 25 Fällen), nur in einem Fall Ablagerungen der Strukturform 3. Sie sind also offenbar die für die Diagnose der Amyloidose entscheidenden Veränderungen.

Für die Beurteilung der diagnostischen Wertigkeit dieser Methode ist neben der Sensitivität die Frage wichtig, wie hoch der Prozentsatz der falsch positiven Ergebnisse ist. In 10 Fällen mit Ablagerungen der Strukturform 1 wurden nachträglich histologische Untersuchungen anderer Organe durchgeführt, dabei wurde in 4 Fällen der Amyloidverdacht bestätigt (in einem Fall erst bei Sektion). In 4 Rektumbiopsien war kein Amyloid nachweisbar, ebensowenig in einer Muskel- und einer Leberbiopsie. Letztere sind jedoch weniger aussagekräftig, da die Nachweiswahrscheinlichkeit vor allem in der Muskelbiopsie bei sekundären Amyloidosen bekanntlich relativ gering ist (s.h. Tabelle 4.1). In allen Fällen mit negativem Amyloidnachweis war der Anteil der Arteriolen mit Ablagerungen im Knochenmarkspräparat gering (maximal 21 %), es handelt sich also möglicherweise um frühe Stadien der Amyloidose.

Bei Patienten mit Ablagerungen der Strukturform 2 war in allen 6 Fällen, in denen nachträglich Organbiopsien untersucht wurden, kein Amyloid nachweisbar.

Die unterschiedliche klinische und pathologische Bedeutung der verschiedenen Strukturformen wird bestätigt durch folgende bereits im letzten Kapitel diskutierten Ergebnisse:

a) amyloidtypische Symptome wie Proteinurie, Hepatomegalie sowie deren Kombination sind bei der Strukturform 1 häufiger
b) Veränderungen der Fraktionen der Elektrophorse, vor allem Gesamteiweiß, Albumine und α_1 - Globuline sind bei der Form 1 stärker ausgeprägt
c) Ablagerungen der Form 1 sind häufiger mit einer Vermehrung der Makrophagen im Knochenmark assoziiert

d) die Häufigkeit von Ablagerungen der Form 2 nimmt kontinuierlich mit dem Alter zu, Ablagerungen der Form 1 weisen ein Häufigkeitsmaximum zwischen dem 30. und 50. sowie zwischen dem 60. und 80. Lebensjahr auf
e) der Anteil der Arteriolen mit Ablagerungen ist bei der Strukturform 1 im Durchschnitt höher als bei der Strukturform 2 oder 3. Adventitielle oder persivaskuläre Ablagerungen wurden bei letzteren kaum beobachtet, interstitielle Ablagerungen ausschließlich bei der Strukturform 1. Das Ausmaß der Gefäßschädigung ist also bei der Form 2 oder 3 geringer.

Ablagerungen der Strukturform 2 oder 3 können also nicht als Form des Amyloids angesehen werden. Ihrer Struktur nach entsprechen sie den in verschiedenen Veröffentlichungen beschriebenen hyalinen Ablagerungen (74 a, 44 b, 81 b), homogenen, glasig durchscheinenden Proteinablagerungen, die unter anderem durch eine Arteriosklerose verursacht sein können (81 b). Nach einer ausführlichen Studie über Gefäßveränderungen im Knochenmark wurden diese Ablagerungen häufiger genannt (74).
Zusammenfassend läßt sich also feststellen, daß die von Burkhardt (41, 44) angegebene Methode der Knochenmarksbiopsie, die artefaktarme Proben von mehreren mm^2 Schnittfläche liefert, schon in Verbindung mit unspezifischen Übersichtsfärbungen wie Gallaminblau-Giemsa sehr gut zum Nachweis einer Amyloidose geeignet ist. Da der Anteil der Gefäße mit Amyloidablagerungen meist relativ gering ist, hängt die Sensitivität der Methode in erster Linie von der Zahl der angeschnittenen Gefäßquerschnitte ab. Von Bedeutung für die Diagnose sind nur Ablagerungen der Strukturform 1.

9. Zusammenfassung

1) Unter ca. 26 000 Beckenkammbiopsien wurden 99 mal in mit Gallaminblau-Giemsa gefärbten Präparaten Proteinablagerungen gefunden, die für Amyloidose diagnostisch oder verdächtig waren. In 66 Fällen lagen dabei amyloidtypische, stark basophile wolkig strukturierte Ablagerungen vor, die als Strukturform 1 bezeichnet wurden, in 33 Fällen weniger basophile, homogenere Ablagerungen oder bandförmige Ablagerungen, die als Strukturform 2 bzw. 3 bezeichnet wurden. 7 Patienten mit gesicherter Amyloidose hatten keine Proteinablagerungen im Knochenmark.

2) Bei 32 bereits vorher gesicherten Amyloidosen waren Proteinablagerungen insgesamt in 25 Fällen, also in 78 % nachweisbar, in 24 Fällen (75 %) davon als basophile Ablagerungen der Strukturform 1. Die Sensitivität des Amyloidnachweises war also vergleichbar mit derjenigen von Rektum- oder Nierenbiopsien. Bei 3 Patienten wurden dabei diese Ablagerungen erst nach Durchsicht der Präparate im Rahmen dieser Studie gefunden. Ablagerungen der Strukturform 2 oder 3 waren nur in 1 Fall von gesicherter Amyloidose zu beobachten.

3) Bei 4 Patienten waren amyloidtypische Ablagerungen der erste Hinweis auf eine generalisierte Amyloidose, die nachträglich dann durch andere histobioptische Untersuchungen bestätigt wurde.

4) Die Auswertung von 66 Präparaten mit amyloidtypischen Ablagerungen der Strukturform 1 hatte folgende Ergebnisse:
   a) 29 Patienten (44 %) hatten Grundkrankheiten, die für Amyloidosen vom Typ AA typisch sind (Krankheitsgruppe AA), 20 Patienten (30 %) hatten für die Amyloidose vom Tyl AL typische Krankheiten (Krankheitsgruppe AL), 3 Patienten hatten Krankheiten aus beiden Gruppen, 14 Patienten (21 %) hatten keine typischen Grundkrankheiten.
   b) Hauptsymptom bei diesen Patienten war die Proteinurie (in 50 % vorhanden) sowie die Hepatomegalie (bei 41 %). Eine Kombination von Symptomen wie Proteinurie, Hepatomegalie, kardialen oder gastrointestinalen Symptomen fand sich bei 45 % der Patienten.
   Die Symptomatik bei Ablagerungen im Knochenmark war also vergleichbar mit der aus der Literatur bekannten Klinik der Amyloidose.

c) Die Zahl der Erythrozyten sowie der Hämoglobingehalt war häufig erniedrigt (in 62 %), die Zahl der Leukozyten sowie Thrombozyten war dagegen in der Mehrzahl im Normbereich (in 60 %).

d) Die Elektrophorese war häufig im Sinne eines nephrotischen Syndroms verändert (Hypoproteinämie in 52 %, Hypalbuminämie in 72 %, Erhöhung der α_1 - Globuline in 55 %, der α_2 - Globuline in 71 %, der β-Globuline in 42 %, pathologische Gammaglobulinwerte in 68 %).

e) Die Altersverteilung dieser Patienten hat zwei Maxima in der 5. und 7. Dekade. Das Durchschnittsalter der Frauen lag etwas höher, der Anteil der Frauen war ebenfalls etwas höher als der der Männer.

f) Auffallend war die schlechte Prognose. Mindestens 25 % der Patienten starben innerhalb von 1,5 Jahren nach der Biopsie.

g) Der Anteil der Arteriolen mit diesen Ablagerungen war bei 44 % der Patienten größer als 20 %, der Anteil der Arterien dagegen in 83 %.

h) Die Häufigkeit von Ablagerungen in Arteriolen ist bei Krankheiten, die zur Amyloidose vom Typ AL führen können, höher ($\alpha < 0.01$). Bei Proteinurie ist sowohl die Häufigkeit von Ablagerungen in Arteriolen als auch in Arterien gegenüber Patienten ohne Proteinurie deutlich erhöht ($\alpha < 0{,}02$ bzw. $\alpha < 0{,}01$).

i) Die Häufigkeit pathologischer Werte für Albumine und β-Globuline in der Serumelektrophorese korreliert ebenfalls mit der Häufigkeit dieser Ablagerungen ($\alpha < 0{,}01$ bzw. $\alpha < 0{,}05$).

j) Die Häufigkeit peripherer Ablagerungen in den Gefäßen (in Media und Adventitia) steigt mit der Zahl der von den Ablagerungen betroffenen Arteriolen ($\alpha < 0{,}001$). Interstitielle Ablagerungen existierten nur in 11 Präparaten; sie waren in der Regel mit stärkeren Gefäßablagerungen assoziiert.
Diese Ergebnisse sprechen dafür, daß sich die Amyloidose von der Intima zur Adventitia hin ausbreitet sowie für den Beginn in den Gefäßen.

k) Unterschiede zwischen den Krankheitsgruppen AA und AL bestehen darin, daß in letzterer Arteriolen häufiger befallen sind, daß diese Ablagerungen häufiger als in der Gruppe AA peripher liegen sowie daß interstitielle Ablagerungen in der Gruppe AA nicht beobachtet wurden.

l) Ablagerungen in den Gefäßen waren auch bei Patienten ohne Proteinurie häufiger nachweisbar, also vor klinischen Symptomen, die auf eine Amyloidose hinweisen. In den Fällen mit gesicherter Amyloidose war der Anteil der Gefäße mit Ablagerungen in der Regel höher.

m) Als Begleitreaktion des Knochenmarks trat eine diffuse oder perivaskuläre Plasmazellvermehrung in 50 bzw. 67 % auf, eine Vermehrung der Makrophagen auf mehr als 5/mm² in 50 %, herdförmige Lymphozyteninfiltrate sowie eine Eosinophilie als Hinweis auf einen entzündlichen Prozess in 17 bzw. 32 %. Eine deutliche Abhängigkeit von den Gefäßveränderungen konnte nur für die Makrophagen gefunden werden ($\alpha < 0{,}02$).

4) Die Ablagerungen mit typischer wolkiger Struktur sind zu differenzieren von Ablagerungen der Strukturform 2 oder 3, die bei 33 Patienten vorlagen. Im Vergleich zu den Ablagerungen der Strukturform 1 sind dabei folgende Ergebnisse hervorzuheben:

a) In der Häufigkeit der Grundkrankheiten liegen keine wesentlichen Unterschiede vor. 15 Patienten (45 %) hatten Krankheiten, die für Amyloidosen vom Typ AA typisch sind, 7 Patienten (21 %) Krankheiten aus der Gruppe AL, 10 Patienten (30 %) hatten keine typischen Grundkrankheiten.

b) Die Proteinurie sowie die Hepatomegalie, typische Symptome der Amyloidose, waren mit 18 % bzw. 21 % deutlich seltener als bei Patienten mit amyloidtypischen Ablagerungen ($\alpha < 0{,}001$ bzw. $\alpha < 0{,}025$). Geringer waren auch die Veränderungen in den Eiweißfraktionen der Elektrophorese (Hypoproteinämie 7 %, Hypalbuminämie 42 %, Erhöhung der α_1 - Globuline in 44 %, der α_2 - Globuline in 37 %, der β-Globuline in 17 %, pathologische Werte der γ - Globuline in 33 %).
In den hämatologischen Parametern besteht kein Unterschied gegenüber Patienten mit Ablagerungen der Strukturform 1.

c) Die Häufigkeit steigt mit dem Alter an.

d) Die Häufigkeit von Ablagerungen in Arteriolen war deutlich niedriger als bei Ablagerungen der Form 1 ($\alpha < 0{,}01$); nur in 18 % der Präparate waren mehr als 20 % der Arteriolen betroffen. Dagegen waren Arterien etwa ebenso häufig wie bei amyloidtypischen Ablagerungen betroffen.

e) In der Gefäßwand liegen diese Ablagerungen fast nur zentral (Intima und Media). Interstitielle Ablagerungen wurden nicht beobachtet.
f) Eine Vermehrung von Makrophagen im Knochenmark war deutlich seltener als bei Ablagerungen der Strukturform 1.

Diese Beobachtungen zeigen, daß es sich bei diesen Ablagerungen weder vom histologischen Bild noch von der Symptomatik her um Amyloidablagerungen handelt, sondern um unspezifische hyaline Ablagerungen, die in den Gefäßen des Knochenmarks bei verschiedenen Krankheiten beobachtet werden. In den nach der angegebenen Technik hergestellten, mit Gallaminblau-Giemsa gefärbten Präparaten können sie jedoch im Allgemeinen gut von den amyloidtypischen Ablagerungen unterschieden werden.

Literaturverzeichnis

1 Abrahams C., Pirani C.L. and Pollak V.E.:
Ultrastructure of the kidney in a patient with multiple myeloma.
J. Path. Bact., 92: 220-225, 1966

2 Mc Adam K.P.W.J., Bausserman L., Herbert P.N. and Green K.M.:
Polymorphism of SAA within human high density lipoproteins.
In G.G. Glenner, P.P. e Costa, A.F. de Freitas: Amyloid and Amyloidosis. Excerpta Medica 1980: S. 302-312

3 Akbarian M., and Fenton J.:
Perforation of small bowel in amloidosis.
Arch. Int. Med., 114: 815, 1964

4 Andersson R.:
Hereditary amyloidosis with polyneuropathy.
Acta med. scand., 188: 85-95, 1970

5 Andersson R., Hofer P.-Å.:
Primary amyloidosis with polyneuropathy. Some aspects on the histopathological diagnosis ante mortem based on studies of biopsy specimens from 30 familial and non-familial cases.
Acta med. scand., 196: 115-120, 1974

6 Andrade C., Araki Shukuro, Block W.D. et al:
Hereditary amyloidosis.
Arthritis and Rheumatism, 13: 902-915, 1970

7 Araki S., Kurihara T., Tawara S., and Kuribayashi T.:
Familial amyloidotic polyneuropathy in japanese.
In G.G. Glenner, P.P. e Costa, A.F. de Freitas: Amyloid and Amyloidosis. Excerpta medica 1980, S. 67-77

8 Arapakis G. and Tribe C.R.:
Amyloidosis in rheumatoid arthritis investigated by means of rectal biopsy.
Ann. rheumatic Dis., 22: 256-262, 1963

9 Auerbach O., Stemmerman M.G.:
Renal amyloidosis.
Arch. Int. Med., 74: 244-253, 1944

10 Axelsson U., Hallén A., Rausig A.:
Amyloidosis of bone. Report of two cases.
J. Bone Joint Surg., 528: 717-723, 1970

11 Azzopardi J.G., Lehner T.:
Systemic amyloidosis and malignant disease.
J. clin. Path., 19: 539-548, 1966

12 Barclay G.P.T., Mac D. Camaeron H., and Loughridge L.W.:
Amyloid disease of the kidney and renal vein thrombosis.
Quart. J. Med., 29: 137-151, 1959

13 Barth R.F., Willerson J.T., Buja M., et al:
Amyloid coronary artery disease, primary systemic amyloidosis and paraproteinemia.
Arch. Int. Med., 126: 627-630, 1970

14 Barth W.F., Willerson J.T., Waldmann T.A., Decker J.L.:
Primary amyloidosis. Clinical, immunochemical and immunoglobulin metabolism studies in fifteen patients.
Am. J. Med., 47: 259-273, 1969

15 Bartl R., Burkhardt R., Gierster P., et al:
Significance of bone marrow biopsy in the multiple myeloma.
Bibliotheca haematol., 45: 81-86, 1978

16 Bartl R., Moser W., Burkhardt R., et al:
Diabetische Osteomyelopathie: histobioptische Befunde am Knochen und Knochenmark bei Diabetes mellitus.
Klin. Wschr., 56: 743-754, 1978

17 Battaglia S.:
Results of a statistical investigation on amyloidosis.
Path. Microbiol., 27: 792-808, 1964

18 Battle W.M., Rubin M.R., Cohen S., et al:
Gastrointestinal motility dysfunction in amyloidosis.
N. Engl. J. Med., 301: 24-25, 1979

19 Bauer W.H., and Kuzma J.F.:
Solitary "tumors" of atypical amyloid (paramyloid).
Am. J. Clin. Path., 19: 1097-1112, 1949

20 Bayrd E.D. and Bennett W.A.:
Amyloidosis complicatin myeloma.
Med. Clin. North America, 35: 1151-1164, 1950

21 Benditt E.P., Eriksen N. and Hoffman J.S.:
Origin of protein AA.
In G.G. Glenner, P.P. e Costa, A.F. de Freitas: Amyloid and Amyloidosis. Excerpta medica 1980, S. 397-405

22 Benedek T.G. and Zawadzki Z.A.:
Ankylosing spondylitis with ulcerative colitis and amyloidosis.
Am. J. Med., 40: 431-439, 1966

23 Bennhold H.:
Über die Ausscheidung intravenös einverleibten Kongorotes bei den verschiedensten Erkrankungen insbesondere bei Amyloidosis.
Dtsch. Arch. Klin. Med., 142: 32-46, 1923

24 Benson M.D., Cohen A.S.:
Generalized amyloid in a family of swedish origin.
Ann. Int. Med., 86: 419-424, 1977

25 Bero G.L.:
Amyloidosis: its clinical and pathological manifestations, with a report of 12 cases.
Ann. Int. Med., 46: 931-955, 1957

26 Bilbao J.M., Horvath E., Hudson A.R., Kovacs K.:
Pituitary adenoma producing amyloid-like substance.
Arch. Pathol., 99: 411-415, 1975

27 Binette P., Binette M. and Calkins E.:
The isolation and identification of the P-Component of normal human plasma proteins.
Biochem. J., 143: 253-254, 1974

28 Black M.M.:
Primary localizes amyloidosis of the skin: clinical variants, histochemistry and ultrastructure.
In Wegelius O., Pasternack A.: Amyloidosis. Academic Press 1976, S. 479-513

29 Blum A., Gafni J., Sohar E. et al:
Amyloidosis as the sole manifestation of familial mediterranean fever.
Ann. Int. Med., 57: 795-799, 1962

30 Blum A., Sohar E.:
The diagnosis of amyloidosis. Ancillary procedures.
Lancet 1: 721-723, 1962

31 Böhmer R., Missmahl H.P.:
Amyloidosen.
Deutsches Ärzteblatt, 46: 2173-2178, 1981

32 Brandt K., Cathcart E.S., Cohen A.S.:
A clinical analysis of the course and prognosis of forty-two patients with amyloidosis.
Am. J. Med., 44: 955-969, 1968

33 Briggs G.W.:
Amyloidosis.
Ann. Int. Med., 55: 943-957, 1961

34 Brody J.A., Wertlake P.T. and Laster L.:
Causes of intestinal symptoms in primary amyloidosis.
Arch. Int. Med., 113: 512-518, 1964

35 Brown J.:
Primary amyloidosis.
Clin. Radiol., 15: 358-367, 1964

36 Brownstein M.H., Helwig E.B.:
Secondary systemic amyloidosis: analysis of underlying disorders.
South. Med. J., 64: 491-496, 1971

37 Brownstein M.H., and Helwig E.B.:
The cutaneous amyloidoses. I. Localized forms.
Arch. Derm., 102: 8-19, 1970

38 Bürgi U.:
Über einen Fall von solitärem Amyloidtumor des Scheitelbeins.
Frankf. Zeitschr . f. Pathologie, 50: 410-428, 1937

39 Bürgi W.:
Primäre und sekundäre Leberamyloidose.
Dtsch. Arch. f. klin. Med., 207: 585-601, 1962

40 Buija M., Nguyen Ba Khoi, Roberts W.C.:
Clinically significant cardiac amyloidosis.
Am. J. Cardiol., 26: 394-405, 1970

41 Burkhardt R.:
Knochenbiopsie.
Der Internist, 11: 351-358, 1970

42 Burkhardt R.:
Präparative Voraussetzungen zur klinischen Histologie des menschlichen Knochenmarks.
Blut, 13: 337-357, 1966

43 Burkhardt R.:
Präparative Voraussetzungen zur klinischen Histologie des menschlichen Knochenmarks.
Blut, 14: 30-46, 1966

44 Burkhardt R.:
Farbatlas der klinischen Histopathologie von Knochenmark und Knochen.
Springer Verlag 1970
a) S. 33 Abb. I/1 a, b, Abb. II/1, 2
b) S. 33 Abb. I/2, 3, Abb. II/3
c) S. 65 Abb. I b

45 Burkhardt R., Zettl K., and Bartl R.:
Significance of non-specific changes of the bone marrow tissues.
Bibliotheca haematol., 45: 38-49, 1978

46 Burkhardt R.:
Die mesenchymale Knochenmarksreaktion bei hyperergischen Mesenchymkrankheiten.
Klin. Wschr., 44: 1-12, 1966

47 Carstens P.H.B., Ogden L.L., Peak W.P.:
Renal amyloidosis associated with systemic lupus erythematodes.
Am. J. Clin. Pathol., 74: 835-838, 1980

48 Castleman B., Kibbee B.U.:
Case Records of the Massachusetts General Hospital. Case 45062.
N. Engl. J. Med., 260: 288-292, 1959

49 Castleman B., Kibbee B.U.:
Case Records of the Massachusetts General Hospital. Case 18-1961
N. Engl. J. Med., 264: 504-512, 1961

50 Castleman B., Mc Neely B.U.:
Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 19-1965
N. Engl. J. Med., 272: 851-858, 1965

51 Cathcart E.S., Ritchie R.F., Cohen A.S., Brandt K.:
Immunoglobulins and amyloidosis. An immunologic study of 62 patients with biopsy-proven disease.
Am. J. Med., 52: 93-101, 1972

52 Caughey D.E., Wakem C.J.:
A fatal case of Reiter's diesease complicated by amyloidosis.
Arthritis and Rheumatism, 16: 695-700, 1973

53 Celli B.R., Rubinow A., Cohen A.S., and Brody J.S.:
Patterns of pulmonary involvement in systemic amyloidosis.
Chest, 74: 543-547, 1978

54 Chernenkoff R., Costopulos L., Bain G.O.:
Gastrointestinal manifestation of primary amyloidosis.
Can. Med. Assoc. J., 106: 567-569, 1972

55 Chumbley L.C., Peacock O.S.:
Amyloidosis of the conjunctiva-an unusual complication of trachoma. A case report.
South Afr. Med. J., 52: 897-898, 1977

56 Cohen A.S.:
Amyloidosis complicating tuberculosis-diagnosis, prognosis and treatment.
Ann. Int. Med., 19: 990-1062, 1943

57 Cohen A.S.:
Amyloidosis.
N. Engl. J. Med., 277: 522-530, 628-638, 1967

58 Cohen A.S.:
Inherited systemic amyloidosis.
In Stanbury J.B., Wyngaarden J.B., Fredrickson D.S.: The metabolic basis of inherited disease. 1972, S. 1273-1294

59 Cohen A.S.:
An update of clinical, pathologic and biochemical aspects of amyloidosis.
Int. J. Dermatol., 20: 515-530, 1981

60 Cohen H.J., Lessin L.S., et al:
Resolution of primary amyloidosis during chemotherapy. Studies in a patient with nephrotic syndrome.
Ann. Int. Med., 82: 466-473, 1975

61 Cohen A.S., Shirahama T.:
Electron microscopic analysis of isolated amyloid fibrils from patients with primary, secondary and myeloma-associated disease.
Israel J. Med. Sciences, 9: 849-856, 1969

62 Cohen A.S.: Final summation.
In G.G. Glenner, P.P. e Costa, A.F. de Freitas: Amyloid and Amyloidosis. Excerpta medica 1980, S. 599-605

63 Conn R.B., Sundberg R.D.:
Amyloid disease of the bone marrow. Diagnosis by sternal marrow aspiration.
Am. J. Path., 38: 61-71, 1961

64 Cooper J.H.:
Selective amyloid staining as a function of amyloid composition and structure.
Lab. Invest., 31: 232-238, 1974

65 Coppola A., Yermakov V., Caggiano V.:
Pleomorphic lymphoma and gastric adenocarcinoma (collision neoplasm) associates with monoclonal macroglobulinemia and amyloidosis.
Cancer, 23: 576-585, 1969

66 Cornwell G.G., Westermark P.:
Senile amyloidosis: a protean manifestation of the aging process.
J. Clin. Pathol., 33: 1146-1152, 1980

67 Cottier H.:
Allgemeine Angaben über die verschiedenen Formen der Amyloidose. Pathogenese 1. Springer Verlag 1980, S. 908-917

68 Crosbie W.A., Lewis M.L., Ramsay I.D., and Doyle D.:
Pulmonary amyloidosis with impaired gas transfer.
Thorax, 27: 625-630, 1972

69 Dahlin D.:
Secondary amyloidosis.
Ann. Int. Med., 31: 105-119, 1949

70 Dahlin D.C., and Dockerty M.B.:
Amyloid and myeloma.
Am. J. Path., 26: 581-593, 1950

71 Dalton J.J., Hackler R.H., Bunts R.C.:
Amyloidosis in the paraplegic: incidence and significance.
J. Urology, 93: 553-555, 1965

72 Delling G.:
Endokrine Oesteopathien.
Veröffentlichungen aus der Pathologie, Heft 98, 1975, S. 6-10

73 Demmler K.:
Amyloidzylinder der Nieren bei Plasmozytom.
Blut, 18: 343-347, 1969

74 Demmler K.:
Das Gefäßsystem des Knochenmarks.
Bücherei des Orthopäden, Bd 15, Stuttgart 1976
a) S. 133, Abb. 19

75 Dinges H.P., Werner R., Watzek G.:
Über das Vorkommen und die Bedeutung lokaler Amyloidablagerungen in Gingiva, Mundschleimhaut und Rektumschleimhaut.
Wiener klin. Wschr., 90: 431-435, 1978

76 Dünner M.:
Plasmocytom des Manubrium Sterni mit lokaler Amyloidablagerung.
Schweiz. med. Wschr., 76: 1109-1110, 1946

77 Duhamel G., Sultan C., Vergoz D., André R.:
Les localizations à la moelle osseuse de l'amylose dans les dysglobulinémies. Recherche par la fluorescence sur biopsie de moelle.
Presse Med., 25: 1289-1292, 1967

78 Duncan D.J.:
Bone marrow trephine biopsy in the ante mortem diagnosis of primary systemic amyloidosis (letter).
S. Afr. Med. J., 52: 508, 1977

79 Eberth C.J.:
Die amyloide Entartung.
Virch. Arch. path. Anat., 80: 138-172, 1880

80 Edens
Über lokales und allgemeines Amyloid.
Virch. Arch. path. Anat. u. Physiol., 184: 137-149, 1906

81 Eder M., Gedigk P.:
Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie. 1977
a) S. 39
b) S. 331

82 Ehrlich J.C., Ratner J.M.:
Amyloidosis of the islets of Langerhans. A restudy of islet hyalin in diabetic and nondiabetic individuals.
Am. J. Path., 38: 49-59, 1961

83 Eisen H.N.:
Primary systemic amyloidosis.
Am. J. Med., 1: 144-160, 1946

84 Eliot R.S., McGee H.J., Blount S.G.:
Cardiac amyloidosis.
Circulation, 23: 613-622, 1961

85 Emeson E.E., Kikkawa Y., and Gueft B.:
New features of amyloid found after digestion with trypsin.
J. Cell. bil., 28: 570-576, 1966

86 Eshun-Wilson K., Frandsen N.E., Christensen H.E.:
Pulmonary alveolar septal amyloidosis.
Virch. Arch. A. Path. Anat. u. Histol., 371: 89-99, 1976

87 Fadell E.J., Morris H.C.:
Amyloidoma presenting as a primary sternal tumor.
Am. J. Surg., 108: 75-79, 1964

88 Falkson G., Falkson H.S.:
Amyloidosis in Hodgkin's disease.
South. Afr. Med. J., 47: 62-64

89 Forget B.G., Squires J.W., Sheldon H.:
Waldenström's macroglobulinemia with generalized amyloidosis.
Arch. Int. Med., 118: 363-375, 1966

90 Frangione B., and Franklin E.C.:
Heavy chain diseases: clinical features and molecular significance of the disordered immunoglobulin structure.
Semin. Hematology, 10: 53-64, 1973

91 Franklin E.C.:
μ - chain disease.
Arch. Intern. Med., 135: 71-72, 1975

92 Franklin E.C.:
Amyloidose.
Fortschr. Med., 95: 1329-1332, 1977

93 Frederiksen T., Gotzsche H., Harboe N.:
Familial primary amyloidosis with severe amyloid heart disease.
Am. J. Med., 33: 328-348, 1962

94 French J.M., Hall G., Parish D.J., Smith T.:
Peripheral and autonomic nerve involvement in primary amyloidosis associated with uncontrollable diarrhoea and steatorrhoea.
Am. J. Med., 39: 277-284, 1965

95 Freund E.:
Über diffuses Myelom mit Amyloidtumoren.
Frankf. Zeitschr. f. Path., 40: 400-416, 1930

96 Friman C., Törnroth T., and Wegelius O.:
IgD myeloma associated with multiple extramedullary amyloid-containing tumors and amyloid casts in the renal tubules.
Ann. Clin. Res., 2: 161-166, 1970

97 Fujihara S., Balow J.E., Costa J.C., Glenner G.G.:
Identification and classification of amyloid in formalin-fixed, paraffin-embedded tissue sections by the unlabeled immunoperoxidase method.
Lab. Invest., 43: 358-365, 1980

98 Furie B., Voo U., Mc Adam K.P.W.J., Furie B.C.:
Mechanism of factor X deficiency in systemic amyloidosis.
N. Engl. J. Med., 304: 827-830, 1981

99 Gardner H.:
Bone lesions in primary systemic amyloidosis. A report of a case.
Brit. J. of Radiol., 34: 778-783, 1961

100 Geldermann A.H., Levine R.A., Arndt K.A.:
Dermatomyositis complicated by generalized amyloidosis. Report of a case.
N. Engl. J. Med., 267: 858-861, 1962

101 Gerber I.E.:
Amyloidosis of the bone marrow.
Arch. Path., 17: 620-630, 1934

102 Gilat T., Revach M., Sohar E.:
Deposition of amyloid in the gastrointestinal tract.
Gut, 10: 98-104, 1969

103 Girmann G., Scheurlen P.G.:
Die senile Amyloidose.
Dtsch. med. Wschr., 106: 1683-1685, 1981

104 Girmann G., Wilder D., Stadie H., Scheurlen P.G.:
Acquired isolated factor X deficiency associated with systemic amyloidosis. Case report and review of literature.
Klin. Wschr., 58: 859-862, 1980

105 Glenner G.G.:
Amyloid deposits and amyloidosis (first of two parts).
N. Engl. J. Med., 302: 1283-1292, 1980

106 Glenner G.G.:
Amyloid deposits and amyloidosis (second of two parts).
N. Engl. J. Med., 302: 1333-1343

107 Glenner G.G.:
The basis of the staining of amyloid fibers: their physico-chemical nature and the mechanism of their dye-substrate interaction.
Progress in Histochemistry and Cytochemistry, Vol 13, No 3, 1981

108 Glenner G.G., Eanes E.D., and Page D.L.:
The relation of the properties of congo red stained amyloid fibrils to the ß-conformation.
J. Histochem. Cytochem., 20: 821-826, 1972

109 Glenner G.G., Eanes E.D., Bladen H.A. et al:
ß-pleated sheet fibrils. A comparison of native amyloid with synthetic protein fibrils.
J. Histochem. Cytochem., 22: 1141-1158, 1974

110 Glenner, G.G., Ein D., Eanes E.D., et al:
Creation of "amyloid" fibrils from Bence Jones proteins in vitro.
Science, 174: 712-714, 1971

111 Glenner G.G., e Costa P.P., de Freitas A.F.:
Amyloid and amyloidosis. (Proceedings if the 3. international symposium on amyloidosis). Excerpta Medica 1980

112 Glenner G.G., Harada M., Isersky C. et al:
Human amyloid protein: diversity and uniformity.
Biochem. Biophys. Research comm., 41: 1013-1019, 1970

113 Glenner G.G., Harbaugh J., Ohms J.J., et al:
An amyloid protein: the amino-terminal variable fragment of an immunoglobulin light chain.
Biochem. Biophys. Research Comm., 41: 1287-1289, 1970

114 Glenner G.G., Kaiser H.R., Bladen H.A., et al:
Amyloid VI. A comparison of two morphologic components of human amyloid deposits.
J. Histochem. Cytochem., 16: 633-644, 1968

115 Glenner G.G., Page D.L.:
Amyloid, amyloidosis, and amyloidogenesis.
Int. Rev. Exp. Path., 15: 1-92, 1976

116 Goldbach R., and Wittwer J.:
Erworbene Agammaglobulinämie mit vorwiegend intestinaler Symptomatik .
Dtsch. med. Wschr., 102: 1585-1587, 1977

117 Goldberg L.S., Fisher R., Castronova E.A.:
Amyloid arthritis associated with Waldenström's macroglobulinemia.
N. Engl. J. Med., 28: 256-257, 1969

118 Goltz R.W.:
Systematized amyloidosis. A review of the skin and mucous membrane lesions and a report of two cases.
Medicine (Balt), 31: 381-409, 1952

119 Green P.A., Higgins J.A., Brown A.L. et al:
Amyloidosis: appraisal of intubation biopsy of the small intestine in diagnosis.
Gastroenterology, 41: 452-456, 1961

120 Greipp P.R., Kyle R.A., and Bowie E.J.W.:
Factor X deficiency in amyloidosis: a critical review.
Am. J. Hematology, 11: 443-450, 1981

121 Grossman R.E., and Hensley G.T.:
Bone lesions in primary amyloidosis.
Am. J. Roentgenol., 10: 872-875, 1967

122 Gruys E.:
A comparative approach to secondary amyloidosis. A minireview.
Dev. Comp. Immunology, 3: 23-36, 1979

123 Hällén J., Rudin R.:
Peri-collagenous amyloidosos. A study of 51 cases.
Acta Med. Scand., 179: 483-499, 1966

124 Hedrén G.:
Ein Amyloidtumor des Knochenmarks.
Zeitschr. klin. Med., 63: 212-219, 1907

125 Heitzmann E.J., Heitzmann, G.C., Elliott C.F.:
Primary esophageal amyloidosis.
Arch. Int. Med., 109: 595-600, 1962

126 Heller H., Missmahl H.P., Sohar E., Gafni J.:
Amyloidosis: its differentiation into peri-reticulin and peri-collagen types.
J. Path. Bact., 88: 15-34, 1964

127 Heller H., Sohar E., Gafni J., Heller J.:
Amyloidosis in familial mediterranean fever.
Arch. Int. Med., 107: 539-550, 1961

128 Hennig A.:
Bestimmung der Oberfläche beliebig geformter Körper mit besonderer Anwendung auf Körperhaufen im mikroskopischen Bereich.
Mikroskopie, 11: 1-20, 1956

129 Hodkinson H.M., and Pomerance A.:
The clinical significance of senile cardiac amyloidosis: a prospective clinico-pathologic study.
Quart. J. Med., 46: 381-387, 1977

130 Hofer P.Å. , Andersson R.:
Postmortem findigs in primary amyloidosis with polyneuropathy.
Acta path. microbiol. scand. Sect. A, 83: 309-322, 1975

131 Husby G., Sletten K., Blumenkrantz N., and Danielsen L.:
Characterization of an amyloid fibril protein from localized amyloidosis of the skin as λ - immunoglobulin light chains of variable subgroup I (A_{λ} I).
Clin. exp. Immunol., 45: 90-96, 1981

132 Huston D.P., Mc Adam K.P.W.J., Balow J.E. et al:
Amyloidosis in systemic lupus erythematodes.
Am. J. Med., 70: 320-323, 1981

133 Isobe T., Osserman E.F.:
Patterns of amyloidosis and their association with plasma-cell dyscrasia, monoclonal immunoglobulins and Bence-Jones proteins.
N. Engl. J. Med., 290: 473-477, 1974

134 James P.D., and Owor R.:
Systemic amyloidosis in Uganda. An autopsy study.
Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 69: 480-483, 1975

135 Jennings G.H., Levi A.J., Reeve J.:
A case of chronic granulozytopenia associated with vasculitis and amyloidosis.
J. Clin. Path., 26: 592-595, 1973

136 Jenson E.J., Bargen J.A., and Baggenstoss A.H.:
Amyloidosis associated with chronic ulcerative colitis.
Gastroenterology, 15: 75-83, 1950

137 Katenkamp D., Stiller D.:
Comparison of the texture of amyloid, collagen and Alzheimer cells.
Virch. Arch. Path. Anat. Abt. A., 359: 213-222, 1973

138 Kavanaugh J.H.:
Multiple myeloma, amyloid arthropathy, and pathological fracture of the femur.
J. Bone Joint Surg., 60 A: 135-137, 1978

139 Kennedy A.C., Burton J.A., Allison M.E.M.:
Tuberculosis as a continuing cause of renal amyloidosis.
Br. Med. J., 3: 795-797, 1974

140 Kimball K.G.:
Amyloidosis in association with neoplastic disease.
Ann. Intern. Med., 55: 958-974, 1961

141 McKinney B.:
Vascular amyloidosis: a description of these vascular changes and comparison with hyaline arteriosclerosis.
Irish J. Med. Sci., 437: 232-235, 1962

142 Knowles D.M., and Shevchuk M.:
Pleomorphic reticulum cell sarcoma, monoclonal gammopathy and amyloidosis.
Cancer, 41: 1883-1889, 1978

143 Koletsky S., Stecher R.M.:
Primary systemic amyloidosis. Involvement of cardiac valves, joints and bones with pathologic fracture of the femur.
Arch. Path., 27: 267-288, 1939

144 Krause J.R.:
Value of bone marrow biopsy in the diagnosis of amyloidosis.
South. Med. J., 70: 1072-1074 + 1079, 1977

145 Kuhlbäck B.:
Renal biopsy in the diagnosis of amyloidosis.
In O. Wegelius, A. Paternack: Amyloidosis. Academic Press 1976

146 Kuhlbäck B., Wegelius O.:
Secondary amyloidosis. A study of clinical and pathological findings.
Acta Med. Scand., 180: 737-745, 1966

147 Kyle R.A., Bayrd E.D.:
"Primary" systemic amyloidosis and myeloma.
Arch. Int. Med., 107: 344-353, 1961

148 Kyle R.A., Bayrd E.D.:
Amyloidosis: review of 236 cases.
Medicine (Balt), 54: 271-299, 1975

149 Kyle R.A., Pease G.L., Richmond H., and Sullivan R.:
Bone marrow aspiration in the antemortem diagnosis of primary systemic amyloidosis.
Am. J. Clin. Path., 45: 252-257, 1966

150 Levin M., Franklin E.C., Frangione B., and Pras M.:
The amino acid sequence of a major nonimmunoglobulin component of some amyloid fibrils.
J. Clin. Invest., 51: 2773-2776, 1972

151 Levin M., Pras M., and Franklin E.C.:
Immunologic studies of the major nonimmunoglobulin protein of amyloid. I. Identification and partial characterization of a related serum component.
J. exp. Med., 138: 373-380, 1973

152 Levine R.A.:
Amyloid disease of the liver.
Am. J. Med., 33: 349-357, 1962

153 Levo Y., Livni N., and Laufer A.:
Immuno-histological diagnosis and classification of amyloidosis.
In G.G. Glenner, P.P. e Costa, A.F. de Freitas: Amyloid and amyloidosis. Excerpta Medica 1980. S. 36-37

154 Levo Y., Pick A.J., and Frohlichman R.:
Predominance of - type Bence-Jones proteins in patients with both amyloidosis and plasma cell dyscrasias.
In O. Wegelius, A. Pasternack: Amyloidosis. Academic Press 1976. S. 291-297

155 Levy M., Polliack A., Lender M., Eliakim M.:
The liver in amyloidosis.
Digestion, 10: 40-51, 1974

156 Limas C., Wright J.R., Matsuzaki M., Calkins E.:
Amyloidosis and multiple myeloma. A reevaluation using a control population.
Am. J. Med., 54: 166-173, 1973

157 Lindemann R.D., Scheer R.L., Raisz L.G.:
Renal amyloidosis.
Ann. Int. Med., 54: 883-898, 1961

158 Lindsax S., Knorp W.F.:
Primary systemic amyloidosis.
Arch. Path., 39: 315-322, 1945

159 Linke R.P., Nathrath W.B.J.:
Klassifizierung von Amyloid-Krankheiten an der Biopsie.
Münch. med. Wschr., 122: 1772-1776, 1980

160 Ljungberg O.:
On medullary carcinoma of the thyroid.
Acta path. microbiol. scand. A, suppl. 231, 1972

161 Lode H., Dreher R., Klemens U.:
Generalisierte sogenannte idiopathische Amyloidose.
Dtsch. med. Wschr., 97: 1000-1005, 1972

162 Lowell D.M.:
Amyloid-producing plasmozytoma of the pelvis.
Arch. Surg., 94: 899-903, 1967

163 Magnus-Levy A.:
Bence-Jones-Eiweiß und Amyloid.
Zeitschr. klin. Med., 116: 510-531, 1931

164 Magnus-Levy A.:
Multiple Myelome. VII.
Zeitschr. klin. Med., 126: 62-111, 1933

165 Mahloudji M., Teasdall R.D., Adamkiewicz J.J., et al:
The genetic amyloidoses. With particular reference to hereditary neuropathic amyloidosis, Typ II (Indiana or Rukavina type).
Medicine (Balt), 48: 1-37, 1969

166 Malek R.S., Greene L.F., Farrow G.M.:
Amyloidosis of the urinary bladder.
Br. J. Urology, 43: 189-200, 1971

167 Mandl J.:
Über lokales Amyloid im Bereiche der Brustwirbelsäule.
Virch. Arch. path. Anat. Physiol., 253: 639-655, 1924

168 Mandybur T.J.:
The incidence of cerebral amyloid angiopathy in Alzheimers disease.
Neurology, 25: 120-126, 1975

169 Mandybur T.J.:
Cerebral amyloid angiopathy.
In G.G. Glenner, P.P. e Costa, A.F. de Freitas: Amyloid and Amyloidosis. Excerpta Medica 1980. S. 231-238

170 Mathews W.H.:
Primary systemic amyloidosis.
Am. J. med. Science, 228: 317-333, 1954

171 Mawas C., Sors C., Bernier J.J.:
Amyloidosis associated with primary agammaglobulinemia, severe diarrhea, and familial hypogammaglobulinemia.
Am. J. Med., 46: 624-634, 1969

172 Maxwell M.H., Adams D.A., Goldmann R.:
Corticosteroid therapy of amyloid nephrotic syndrome.
An.. Int. Med., 60: 539-555, 1964

173 Mir-Madjlessi S.H., Brown C.H., Hawk W.A.:
Amyloidosis associated with Crohns disease.
Am. J. Gastroenterology, 58: 563-577, 1972

174 Missen G.A.K., Taylor J.D.:
Amyloidosis in rheumatoid arthritis.
J. Pathol. Bacteriology, 71: 179-200, 1956

175 Missmahl H.P.:
Diagnose der generalisierten Amyloidosen.
Dtsch. med. Wschr., 90: 394-396, 1965

176 Missmahl H.P.:
Amyloidose. Klinik, Therapie, Prognose.
Fortschr. Med., 85: 621-626, 1967

177 Missmahl H.P.:
Amyloid-lokale Amyloidablagerungen-generalsierte Amyloidosen.
Materia Medica Nordmark, 20: 173-181, 1968

178 Missmahl H.P., Böhmer R.:
Amyloidose, Amyloidablagerungen, Amyloiderkrankungen.
Fortschr. Med., 99: 1341-1342, 1981

179 Missmahl H.P., Hartwig M.:
Polarisationsoptische Untersuchungen an der Amyloidsubstanz.
Virch. Arch., 324: 489-508, 1953

180 Mlac M., Melato M., and Marin G.:
Mast cells in the islets of Langerhans. A study of their behaviour in connection with diabetes and with insular amyloidosis.
Virch. Arch. A. Path. Anat. u. Histol., 365: 213-220, 1975

181 Muckle T.J., Wells M.:
Urticaria, deafness and amyloidosis: a new heredo-familial syndrome.
Quart. J. Med., 31: 235-248, 1962

182 Ophüls W.:
Amyloid substance and amylaceous bodies in multiple syphilitic tumors of the bones, with remarks on the relation of amylaceous bodies to amyloid substance.
J. exp. Med., 5: 111-130, 1900

183 Osserman E.F.:
Amyloidosis and plasma cell dyscrasia.
In P. Grabar, P.A. Miescher: Immunopathology. IV. Int. Symp. 1966.
S. 283-293

184 Page D.L., Isersky C., Harada M., and Glenner G.G.:
Immunoglobulin origin of localized nodular pulmonary amyloidosis.
Res. exp. Med., 159: 75-86, 1972

185 Pasternack A.:
Fine-needle aspiration biopsy of spleen in diagnosis of generalized amyloidosis.
Br. Med. J., 2: 20-22, 1974

186 Penman H.G., Thomson K.J.:
Amyloidosis and renal adenocarcinoma; a post-mortem study.
J. Pathol., 107: 45-47, 1972

187 Pettersson T. and Wegelius O.:
Biopsy diagnosis of amyloidosis in rheumatoid arthritis.
Malabsorption caused by intestinal amyloid deposits.
Gastroenterology, 62: 22-27, 1972

188 McPherson R.A., Onstad J.W., Ugaretz R.J., Wolf P.L.:
Coagulopathy in amyloidosis: combined deficiency of factors IX and X.
Am. J. Hematology, 3: 225-235, 1977

189 Pick A.J., Fröhlichmann R., Lavie G., et al:
Clinical and immunochemical studies of 20 patients with amyloidosis and plasma cell dyscrasia.
Acta haemat., 66: 154-167, 1981

190 Pick A.J., Versano J., Schreibman S., et al:
Agammaglobulinemia, plasma cell dyscrasia and amyloidosis in a 12-year-old child.
Am. J. Dis. Child., 131: 682-686, 1977

191 Pirani C.L.:
Tissue distribution of amyloid.
In O. Wegelius, A. Paternack: Amyloidosis. Academic Press 1976. S. 33-46

192 Ponfick E.:
Über die sympathischen Erkrankungen des Knochenmarks bei inneren Krankheiten.
Virch. Arch. Path. Anat. u. Phys., 56: 534-556, 1872

193 Porta E.A., Yerry R., and Scott R.F.:
Amyloidosis of functioning islet cell adenomas of the pancreas.
Am. J. Path., 41: 623-631, 1962

194 Pras M., Nevo Z., Schubert M., et al:
The significance of mucopolysaccharides in amyloid.
J. Histochem. Cytochem., 19: 443-448, 1971

195 Propp S., Scharfman W.B., Beebe R.T., and Wright A.W.:
Atypical amyloidosis associated with nonthrombocytopenic purpura and plasmocytic hyperplasia of the bone marrow.
Blood, 9: 397-413, 1954

196 Prowse C.B.:
Amyloidosis of the lower respiratory tract.
Thorax, 13: 308-320, 1958

197 Puchtler H., Sweat F., and Levine M.:
On the binding of congo red by amyloid.
J. Histochem. Cytochem., 10: 355-364, 1962

198 Rajan V.T., and Kikkawa Y.:
Alveolar septal amyloidosis in primary amyloidosis. An electron microscopic study.
Arch. Path., 89: 521-525, 1970

199 Ravid M., Robson M., Kedar J.:
Prolonged colchicine treatment in four patients with amyloidosis.
Ann. Int. Med., 87: 568-570, 1977

200 Reimann H.A., Koucky R.F., Eklund C.M.:
Primary amyloidosis limited to tissue of mesodermal origin.
Am. J. Path., 11: 977-988, 1935

201 Reiter
Das Vorkommen und die Bedeutung der Gewebsmastzellen im menschlichen Knochenmark.
Inaugural-Dissertation München 1973

202 Renier J.C., Perreau P., Simard C., et al:
Generalized and especially osseous amyloidosis revealed by idiopathic osteoporosis in man.
Rev. Rhum. Mal. Osteoartic, 37: 645-651, 1970

203 Rennie J.S., and Critchlow H.A.:
Solitary oral amyloid. A report of two cases.
Int. d. Oral Surg., 11: 73-76, 1982

204 van Rijswijk M.H., van Heusden C.W.G.J., and Ruinen L.:
Histochemical and serological differentiation of human amyloidosis.
In G.G. Glenner, P.P. e Costa, A.F. de Freitas: Amyloid and Amyloidosis. Excerpta Medica 1980. S. 25-34

205 Rogers D.R.:
Screening for amyloid with the thioflavin-T fluorescent method.
Am. J. Clin. Path., 44: 59-61, 1965

206 Romhányi G.:
Selective differentiation between amyloid and connective tissue structures based on the collagen specific topo-optical staining reaction with congo red.
Virch. Arch. A Path. Anat., 354: 209-222, 1971

207 Romhányi G.:
Differences in ultrastructural organization of amyloid as revealed by sensivity or resistance to induced proteolysis.
Virch. Arch. A Path. Anat., 357: 29-52, 1972

208 Rosenblum A.H., Kirshbaum J.D.:
Multiple myelomas with tumor-like amyloidosis.
J. Am. Med. Assoc., 106: 988-991, 1936

209 Rosenthal C.J., Franklin E.C., Frangione B., Greenspan J.:
Isolation and partial characterization of SAA- and amyloid-related protein from human serum.
J. Immunol., 116: 1415-1418, 1976

210 Roth H.:
Über Fragen der statistischen Häufigkeit der allgemeinen Amyloidose.
Dtsch. Zeitschr. f. Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, 13: 148-160, 1953

211 Rubinow A., Cohen A.S.:
Skin involvement in generalized amyloidosis. A study of clinically involved and univolved skin in 50 patients with primary and secondary amyloidosis.
Ann. Int. Med., 88: 781-785, 1978

212 Rukavina J.G., Block W.D., Jackson C.E., et al:
Primary systemic amyloidosis: a review and an experimental, genetic and clinical study of 29 cases with particular emphasis on the familial form.
Medicine (Balt), 35: 239-334, 1956

213 Sander S.:
Whipples disease associated with amyloidosis.
Acta path. microbiol. scand., 61: 530-536, 1964

214 Schneider H.-M., Störkel S., Will W.:
Das Amyloid der Langerhanns'schen Inseln und seine Beziehung zum Diabetes mellitus.
Dtsch. med. Wschr., 105: 1143-1147, 1980

215 Schwartz P.:
Über Amyloidose als Manifestation und Ursache der präsenilen und senilen Degeneration.
Fortschritte Med., 94: 891-898, 1976

216 Senn H.J., Heininger H.J., Bürki H., Rieder U.:
Zur klinischen Diagnose der Amyloidose.
Schweiz. med. Wschr., 96: 1363-1374, 1966

217 Shiomura T., Ishida Y., Matsumoto N., et al:
A case of generalized amyloidosis associated with cyclic neutropenia.
Blood, 54: 628-635, 1979

218 da Silva-Horta J.:
Pathologische Anatomie der portugiesischen Paramyloidosenfälle mit besonderer Bevorzugung des peripheren Nervensystems.
Acta neuroveg. (Wien), 12: 105-134, 1955

219 Skinner M., Benson M.D., and Cohen A.S.:
Amyloid fibril protein related to immunoglobulin λ - chains.
J. Immunol., 114: 1433-1435, 1975

220 Skinner M., Pepys M.B., Cohen A.S., et al:
Studies on amyloid protein AP
In G.G. Glenner, P.P. e Costa, A.F. de Freitas: Amyloid and amyloidogenesis. Excerpta Medica 1980. S. 384-391

221 Skinner M., Talarico L., Cohen A.S., and John A.S.:
The calcium-dependant interaction of blood clotting factors with primary amyloid fibrills.
In G.G. Glenner, P.P. e Costa, A.F. de Freitas: Amyloid and Amyloidogenesis. Excerpta Medica 1980. S. 361-365

222 Smith R.R.L., Hutchins G.M.:
Ischemic heart disease secondary to amyloidosis of intramyocardial arteries.
Am. J. Card., 44: 413-417, 1979

223 Smith M.E., Ansell B.M., Bywaters E.G.L.:
Mortality and prognosis related to the amyloidosis of Stills disease.
Ann. rheumat. dis., 27: 137-145, 1968

224 Sohar E., and Gafni J.:
The hereditary amyloidosis: their place in the research of amyloidosis.
In O. Wegelius, A. Pasternack: Amyloidosis. Acedemic Press 1976. S. 175-182

225 Spaar F.W., Goebel H.H., Volles E., Wickboldt J.:
Tumor-like amyloid formation (amyloidoma) in brain.
J. Neurol., 224: 171-182, 1981

226 Stafford W.R., and Fine B.S.:
Amyloidosis of the cornea. Report of a case without conjunctival involvement.
Arch. Ophthalm., 75: 53-56, 1966

227 Stavem P., Larsen I.F., Ly B., Rørvik T.O.:
Amyloid deposits in bone marrow aspirates in primary amyloidosis.
Acta Med. Scand., 208: 111-113, 1980

228 Steiner H.:
Endokrin aktive Tumoren mit Amyloidstroma. Eine morphologische Untersuchung von Insulinomen und einem Calcitonin produzierenden Tumor.
Virch. Arch. A Path. Anat., 348: 170-180, 1969

229 Stenkvist B., Westermark P., and Wibell C.:
Simple method of diagnostic screening for amyloidosis.
Ann. Rheumat. Dis., 33: 75-76, 1974

230 Stone M.J., Frenkel E.P.:
The clinical spectrum of light chain myeloma. A study of 35 patients with special reference to the occurence of amyloidosis.
Am. J. Med., 58: 601-619, 1975

231 Strauss R.G., Schubert W.K., McAdams A.J.:
Amyloidosis in childhood.
J. Pediatrics, 74: 272-282, 1969

232 Symmers W.S.C.:
Amyloidosis. Five cases of primary generalized amyloidosis and some other unusual cases.
J. Clin. Path., 9: 212-228, 1956

233 Tausch G., Siegmeth W., Eberl R.:
Generalisierte sekundäre Amyloidose bei chronischer Polyarthritis.
Wiener klin. Wschr., 87: 521-524, 1975 (Sonderdruck)

234 Terry W.D., Page D.L., Kimura S., et al:
Structural identity of Bence Jones and amyloid fibril proteins in a patient with plasma cell dyscrasia and amyloidosis.
J. Clin. Invest., 52: 1276-1281, 1973

235 Thielemans C., Aelbrecht W., Verbeelen D., et al:
Intracellular immunoglobulin distribution of bone marrow plasma cells as a diagnostic aid for primary amyloidosis.
J. Clin. Pathol., 35: 285-288, 1982

236 Thingstad R.:
Primary amyloidosis.
Acta med. Scand., 140: 1-11, 1951

237 Thoenes W., Schneider H.-M.:
Human glomerular amyloidosis - with special regard to proteinuria and amyloidogenesis.
Klin. Wschr., 58: 667-680, 1980

238 Tosato G., Fagiolo E.:
Bone marrow amyloid in patients with M-component.
Tumori, 63: 69-76, 1977

239 Triger D.R., Joekes A.M.:
Renal amyloidosis - A fourteen-year follow-up.
Quart. J. Med., 42: 15-40, 1973

240 Trubowitz S.:
The sternal marrow aspiration of amyloid in multiple myeloma.
Blood, 5: 581-585, 1950

241 Tschang T.-P.:
Nodular malignant lymphoma and amyloidosis.
Cancer, 38: 2192-2196, 1976

242 Wegelius O., Pasternack A.:
Amyloidosis.
Academic Press 1976

243 Weinfeld A., Stern, M.H., Marx L.H.:
Amyloid lesion of bone.
Am. J. Roentgenology, 108: 799-805, 1970

244 Werther J.L., Schapira A., Rubinstein O., Janowitz H.D.:
Amyloidosis in regional enteritis.
Am. J. Med., 29: 416-423, 1960

245 Westermark P.:
Mast cells in the islets of Langerhans in insular amyloidosis.
Virch. Arch. A Path. Anat., 354: 17-23, 1971

246 Westermark P., Cornwell G.G., Johansson B., and Natvig J.B.:
Senile cardiac amyloidosis.
In G.G. Glenner, P.P. e Costa, A.F. de Freitas: Amyloid and amyloidogenesis. Excerpta Medica 1980. S. 217-225

247 Westermark P., Grimelius L., Polack J.M., et al:
Amyloid in polypeptide hormone-producing tumors.
Lab. Invest., 37: 212-215, 1977

248 Westermark P., Johansson B., and Natvig J.B.:
Senile cardiac amyloidosis: evidence of two different amyloid substances in the ageing heart.
Scand. J. Immunol., 10: 303-308, 1975

249 Westermark P., Stenkvist B.:
A new method for the diagnosis of systemic amyloidosis.
Arch. Int. Med., 132: 522-523, 1973

250 Wichmann G.:
Die Amyloiderkrankung.
Beitr. z. path. Anat. u. zur allg. Path., 13: 487-628, 1893

251 Wiernik
Amyloid Joint disease.
Medicine (Balt), 51: 465-479, 1972

252 Wild C.:
Beitrag zur Kenntnis der amyloiden und der hyalinen Degeneration des Bindegewebes.
Beitr. Pathol. Anat., 1: 175-200, 1886

253 Wiltshaw E.:
The natural history of extramedullary plasmocytoma and its relation to solitary myeloma of bone and myelomatosis.
Medicine, 55: 217-238, 1976

254 Wolpert I.:
Beitrag zur Kenntnis von metastasierenden Amyloidtumoren.
Virch. Arch. path. Anat., 227: 173-193, 1920

255 Wright J.R., and Calkins E.:
Clinical-pathologic differentiation of common amyloid syndromes.
Medicine, 60: 429-448, 1981

256 Wright, J.R., Calkins E., Breen W.J.:
Relationship of amyloid to aging. Review of the literature and systematic study of 83 patients derived from a general hospital population.
Medicine (Balt), 48: 39-60, 1969

257 Yoshikawa H., Nishijima K., Okamoto K., et al:
A case of systemic amyloidosis diagnosed by bone marrow aspiration on admission.
Jap. J. Clin. Hematol., 20: 171-177, 1979

Für die hilfreiche Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit möchte ich mich sehr herzlich bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. R. Burkhardt, bedanken

Lebenslauf

26. April 1951	geboren in Mallersdorf. Bis April 1959 Wohnsitz in Inkofen bei Rottenburg a. d. Laaber
September 1957 bis April 1959	Volksschule Inkofen
April 1959	Übersiedlung nach München
April 1959 bis September 1961	Volksschule an der Haldenbergerstr. in München
September 1961 bis Juni 1970	Besuch des Rupprecht-Gymnasiums München
Juni 1970	Abitur
Juli 1970 bis Dezember 1971	Wehrdienst
November 1971 bis März 1977	Physikstudium an der TU München. Abschluß mit dem Diplom
Mai 1977 bis April 1983	Medizinstudium an der LMU München. Abschluß mit der ärztlichen Prüfung am 28.April 1983
ab 1. Oktober 1983	Assistenzarzt im Klinikum Ingolstadt im Institut für Nuklearmedizin